

D



Industria y Comercio

Organizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA

Handwritten signature

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO**

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

Handwritten: 2/5

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-62835

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: "PROCESOS Y COMPUESTOS PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE NAFTILINDOL SUSTITUIDO"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: C07D 403/12 ; A 61 K 31/41

71. SOLICITANTE: WYETH

DOMICILIO: NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
T.P.No.20.281

22. BOGOTA, D.C., 21 de Junio de 2007
20070

Handwritten: 5-5

Public. 02

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-062835- -00000-0000

Esp'

Fecha: 2007-06-21 15:54:56 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 122

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1		SOLICITUD DE :	
☒	Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad
☒	Capítulo I.	☐	Capítulo II.

②
SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH /

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940- Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono: Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número	Cual
--------	------

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500 Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.	X	NIT	
------	---	-----	--

C.E.		Otro	
------	--	------	--

Número	79.143.366 de Usaquén	Cual TP 20.281
--------	--------------------------	-------------------

4

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre:	DRAGAN, Vladimir A.; POTOSKI, John Richard; MCMAHON, Wayne G.; HELOM, Jean Louise; SHI, Xinxu
Dirección:	51 Nancy Lane, Chester, NY 10918, Estados Unidos de América; 3 Hartshorn Lane, West Nyack, NY 10994, Estados Unidos de América; 4 Eden Road, Hariiman, NY 10926, Estados Unidos de América; 316 Liberty Avenue, Hillsdale, NJ 07642, Estados Unidos de América; 147-25 38th Avenue F26, Flushing, NY 11354, Estados Unidos de América, respectivamente
Nacionalidad o Domicilio:	Estadounidense, Estadounidense, Estadounidense, Estadounidense y Chino, respectivamente.

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/002996

Fecha 25-ENE-06

Publicación Internacional No. WO 2006/081455

Fecha 03-AGO-06

6 Título (54) PROCESOS Y COMPUESTOS PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE NAFTILINDOL SUSTITUIDOS

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 403/12, A61K 31/41, A61P 7/02

⑧ Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

Si	X
----	---

NO ☐

US

27-ENE-05

60/647,618

⑨ Comprobante de pago No. 07-31022

Fecha 17 de abril de 2007

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

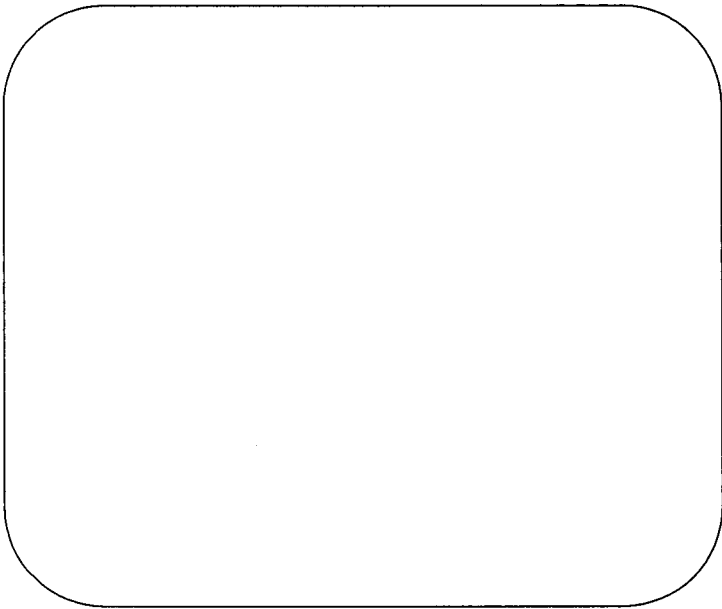
ANEXOS

00002

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos, notificación de presentación de documento de prioridad, Reporte de búsqueda internacional y opinión escrita.

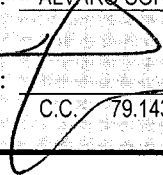
11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ
FIRMA: 
C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

00003

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 31,022
FECHA : ABRIL 17 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-062835- -00000-0000

Fecha: 2007-06-21 15:54:56

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONES

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 122

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
RAISBECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54690755	17/04/2007	64,180,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 187/07 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 8 de junio de 2007 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= = = = =

Poder otorgado por WYETH en relación con la solicitud de patente titulada "Procesos y compuestos para la preparación de derivados de naftilindol sustituidos". Certificación notarial suscrita por Michelle McGowan, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

EL PODER Y LA CERTIFICACIÓN NOTARIAL NO SE TRADUCEN POR ENCONTRARSE EN INGLÉS Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

[Sello] MICHELLE L. MCGOWAN
Notario Público, Estado de Nueva Jersey
No. 2108903
Habilitada en el Condado de Morris
La comisión expira el 9 de febrero de 2011

(Sello notarial
en relieve)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Michelle L. McGowan
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello/timbre de: Michelle L. McGowan, Notario

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 3 de abril de 2007
- 7. por Bradley Abelow, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A287737
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

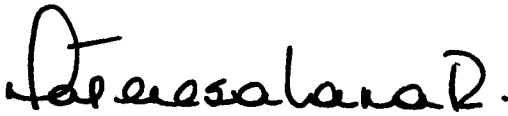
(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) Bradley Abelow

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA



María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

000006

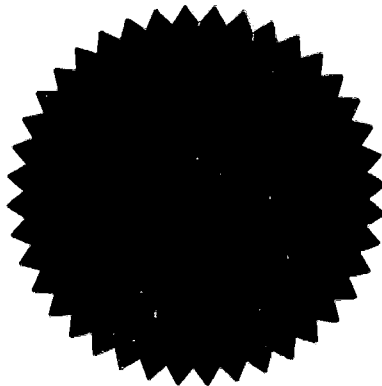
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L MC GOWAN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L MC GOWAN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 3RD DAY OF APRIL 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A287737
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 860.068.840-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

WYETH

with offices at

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

all members of the law firm Raisbeck, Lara, Rodriguez & Rueda, with domicile at Av. 82 No. 10 – 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient power of attorney with respect to Colombian patent application(s) based on PCT/US2006/002996 and entitled “PROCESSES AND COMOUNDS FOR THE PREPARATION OF SUBSTITUTED NAPHTHYLINDOLE DERIVATIVES” and to obtain patent protection thereof, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of a patent(s) based upon said patent application(s), including filing of assignments, change of name or address, voluntary cancellation; and defending oppositions, cancellations, nullity, writ mandamus, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights.

I hereby ratify all lawful actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 29th day of March of 2007

Signature of the person issuing the Power

WYETH

Karl M. R.

William H. Calnan
Assistant Secretary

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

WYETH

con oficinas en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA

Todos miembros de la firma de abogados Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, con domicilio en la Av. 82 No. 10 – 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, y hasta tanto ellos continúen siendo miembros de la firma, poder especial amplio y suficiente con respecto a la solicitud(es) de patente en Colombia basada(s) en PCT/US2006/002996 y titulada

y para obtener la protección de patente de la misma, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de la(s) patente(s) de invención basada(s) en la mencionada solicitud de patente, incluyendo presentación de trasposos, cambio de nombre o dirección, cancelación voluntaria; y defensa en oposiciones, cancelaciones, nulidades, la tutela, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 29 días del mes de marzo de 2007

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 29th day of March
2007, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **William H. Calnan**

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary

of the judicial person **WYETH**

4. That the judicial person **WYETH**
having its home office in
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Minutes of the Board of Directors Meeting held on April 26, 2006.

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 29 días del mes de marzo
de 2007, el suscrito Notario

DA FE

- 1 Que **William H. Calnan**

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

- 3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Subsecretario

de la persona jurídica **WYETH**

- 4 Que la persona jurídica **WYETH**
con sede en
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

- 5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Actas de la reunión de Junta Directiva celebrada el 26 de Abril de 2006.

Michelle L. McGowan
Notary Public

El Notario Público

MICHELLE L. MCGOWAN
Notary Public, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb. 9, 2011

00000

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 188/07 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 8 de junio de 2007 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= = = = =

Cesión a WYETH de solicitud de patente para el invento "Procesos y compuestos para la preparación de derivados de naftilindol sustituidos".
Certificación notarial suscrita por Barbara A. Kiely, notario público del estado de Nueva Jersey y legalizaciones subsiguientes.

AM101812

DECLARACIÓN JURAMENTADA

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

Yo, Michelle L. McGowan, Asociada para Legalizaciones, Wyeth, certifico por la presente que la copia adjunta ha sido comparada con la Cesión original (para la U.S.S.N. 60/647,618, y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para el invento titulado: "PROCESOS Y COMPUESTOS PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE NAFTILINDOL SUSTITUIDOS") fechada el 16 de marzo de 2006 de Vladimir A. Dragan y Xinxu Shi; y fechada el 18 de marzo de 2005 de John Richard Potoski; y fechada el 29 de marzo de 2006 de Wayne G. McMahon; y fechada el 1 de abril de 2005 de Jean Louise Helom a Wyeth y que la citada copia es fiel copia del original.

Dado a los 28 días del mes de marzo de 2007, en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth

(Fdo.) Michelle L. McGowan
Michelle L. McGowan
Asociada para Legalizaciones

00010

PARA USO EN COLOMBIA

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
)
Condado de Morris)

A los 28 días del mes de marzo de 2007, ante mi personalmente compareció Michelle L. McGowan, Asociada para Legalizaciones de Wyeth, a quien conozco y de quien me consta que es la persona descrita en el instrumento anterior y quien lo suscribió, y reconoció ante mi haber suscrito el mismo.

(Fdo.) Barbara A. Kiely
Notario Público

(Sello notarial
en relieve)

[Sello] Barbara A. Kiely ID. 33893
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión expira el 20 de junio de 2009


 MARIA TERESA LARA R.
 TRADUCTORA OFICIAL
 RESOLUCION No. 11110
 DE MINISTERIA

Expediente No: AM101812 (WYNC-1154)
Patente

Cesión de Inventario

En virtud del pago por la CESIONARIA a los CEDENTES de contraprestación válida, el recibo de la cual se reconoce por la presente, los CEDENTES:

- (1) Nombre Completo del Inventor: **Vladimir A. DRAGAN**
Residencia: 51 Nancy Lane, Chester, New York 10918
Ciudadanía: Estados Unidos de América

- (2) Nombre Completo del Inventor: **John Richard POTOSKI**
Residencia: 3 Hartshorn Lane, West Nyack, New York 10994
Ciudadanía: Estados Unidos de América

- (3) Nombre Completo del Inventor: **Wayne G. McMAHON**
Residencia: 4 Eden Road, Harriman, New York 10926
Ciudadanía: Estados Unidos de América
-
- (4) Nombre Completo del Inventor: **Jean Louise HELOM**
Residencia: 316 Liberty Avenue, Hillsdale, New Jersey 07642
Ciudadanía: Estados Unidos de América
-
- (5) Nombre Completo del Inventor: **Xinxu SHI**
Residencia: 147-25 38TH Avenue F26, Flushing, New York 11354
Ciudadanía: República Popular China
-

por la presente venden, ceden y traspasan a la CESIONARIA:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0016
DE MINISTERIO

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y todos los países extranjeros, incluyendo todo los derechos a reclamar prioridad, en y sobre el invento titulado:

Procesos y Compuestos para la Preparación de Derivados de Naftilindol Sustituidos

e inventado por los CEDENTES y los siguientes inventores adicionales, en caso de haberlos:

y el cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. **60/647,618** presentada el: **27 de enero de 2005**

[marcar también si se están cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

[X] y cualquier equivalente legal de las mismas en un país extranjero,

debiendo insertarse anteriormente la fecha de presentación y número de dicha solicitud de los E.U., una vez se conozcan, incluido el derecho a reclamar

prioridad, e incluyendo todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que hayan de obtenerse para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma posteriormente presentada, y respecto de Patentes, cualquier reemisión o reexamen de las mismas.

Los CEDENTES pactan por el presente que no se ha hecho ni se hará ni se realizará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

Los CEDENTES autorizan a la CESIONARIA a presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de dichos países en su propio nombre, o en nombre de los CEDENTES, a su elección.

Los CEDENTES pactan y acuerdan suscribir u obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que pueda expedirse para el mismo y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o proceso relacionado con el mismo y otorgar todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicho invento o cualquier Patente que pueda otorgarse para el mismo, a la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, suscribir cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, de renovación o sustituta del mismo, y en cuanto a Patentes y reemisión o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patente para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales solicitudes y cualesquiera Patentes que se expidan sobre el mismo son por la presente

MAIA TEDECA IARA R.
TRADUCTORA
RESOLUCION DE MINISTERIO
DE MINISTROS

Los CEDENTES autorizan y solicitan al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos para dicho invento, resultantes de cualquiera de las anteriores solicitudes, a su CESIONARIA.

16-Mar-2005
Fecha

MARIA TEDESCA IARA R.
TRADUCTORA E INTERPRETE
RESOLUCION N. 10.000
DE MINISTROS

A los 16 días del mes de marzo de 2005, compareció personalmente ante mí Vladimir A. DRAGAN, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

[Sello] ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 01-06-2007

18-Marzo-2005
Fecha

Estado de New York }
 Condado de Rockland } ss:

(Fdo.) Rose Ann D. Jastrow
Notario Público

[Sello] ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 01-06-2007

Marzo 29, 2005

RECONOCIMIENTO

[illegible]

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

[Sello] JANICE A. WHITE
NOTARIO PÚBLICO – ESTADO DE NUEVA YORK
NO. 01-WH6052604
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 12-26-2006

1 Abril 2005
Fecha

00015

RECONOCIMIENTO

Estado de New York }
 ss:
Condado de Rockland }

A los 1 días del mes de abril de 2005, compareció personalmente ante mí Jean Louise HELOM, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

[Sello] JANICE A. WHITE
NOTARIO PÚBLICO – ESTADO DE NUEVA YORK
NO. 01-WH6052604
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 12-26-2006

(Fdo.) Xinxu Shi
Xinxu SHI

03/16/2005
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de New York }
 ss:
Condado de Rockland }

A los 16 días del mes de marzo de 2005, compareció personalmente ante mí Xinxu SHI, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Rose Ann D. Jastrow
Notario Público

[Sello] ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 01-06-2007

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA
RESOLUCION No. 10618
DE MINISTROS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
- 2. Este documento público ha sido firmado por: Barbara A. Kiely
- 3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
- 4. lleva el sello/timbre de: Barbara A. Kiely, Notario

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 3 de abril de 2007
- 7. por Bradley Abelow, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A287698

9. Sello/Timbre:

10. Firma

(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) Bradley Abelow

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCIÓN No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.


María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

00017

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA A KIELY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA A KIELY, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 3RD DAY OF APRIL 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A287698
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

Bradley Abelow

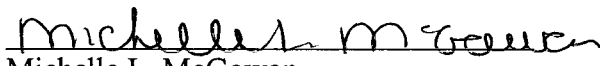


AFFIDAVIT

I, Michelle L. McGowan, Legalization Associate, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/647,618, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "PROCESSES AND COMPOUNDS FOR THE PREPARATION OF SUBSTITUTED NAPHTHYLINDOLE DERIVATIVES") dated March 16, 2006 from Vladimir A. Dragan and Xinxu Shi; and dated March 18, 2005 from John Richard Potoski; and dated March 29, 2006 from Wayne G. McMahon; and dated April 1, 2005 from Jean Louise Helom to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 28th day of March, 2007, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth


Michelle L. McGowan
Legalization Associate

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

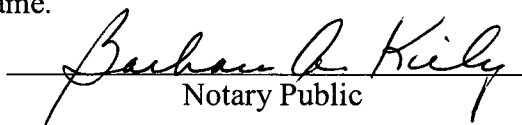
State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 28th day of March, 2007, before me personally appeared Michelle L. McGowan, Legalization Associate of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.

Barbara A. Kiely ID. 33893

Notary Public of New Jersey

My Commission Expires June 20, 2009


Notary Public

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

-
- (1) Full Name of Inventor: **Vladimir A. DRAGAN**
Residence: 51 Nancy Lane, Chester, New York 10918
Citizenship: United States of America
-
- (2) Full Name of Inventor: **John Richard POTOSKI**
Residence: 3 Hartshorn Lane, West Nyack, New York 10994
Citizenship: United States of America
-
- (3) Full Name of Inventor: **Wayne G. McMAHON**
Residence: 4 Eden Road, Harriman, New York 10926
Citizenship: United States of America
-
- (4) Full Name of Inventor: **Jean Louise HELOM**
Residence: 316 Liberty Avenue, Hillsdale, New Jersey 07642
Citizenship: United States of America
-
- (5) Full Name of Inventor: **Xinxu SHI**
Residence: 147-25 38TH Avenue F26, Flushing, New York 11354
Citizenship: People's Republic of China
-

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

0002

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:

Processes and Compounds for the Preparation of Substituted Naphthylindole Derivatives

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Provisional Application No. **60/647,618** filed on: **January 27, 2005**

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

the date of filing and application number of said U.S. application when known, to be inserted above, including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

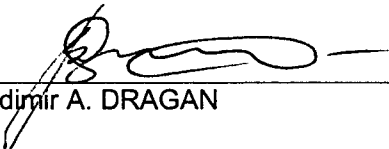
ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

00021


Vladimir A. DRAGAN

Date

16 - Mar - 2005

ACKNOWLEDGMENT

State of

New York

}

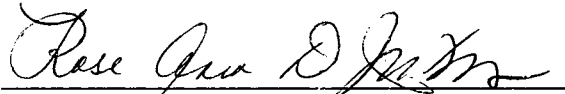
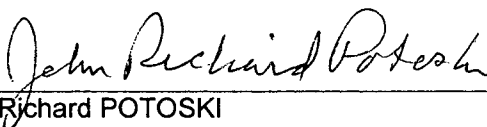
County of

Rockland

}

On the 16th day of March 2005, Vladimir A. DRAGAN personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 01-06-2007


Notary Public
John Richard POTOSKI

Date

18 - MARCH - 2005

ACKNOWLEDGMENT

State of

New York

}

County of

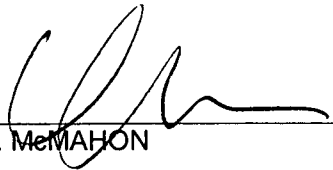
Rockland

}

On the 18th day of March 2005, John Richard POTOSKI personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 01-06-2007


Notary Public


Wayne G. McMAHON

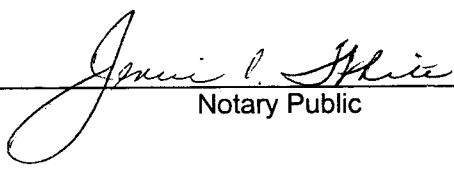
March 29, 2005
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland } ss:

On the 29 day of March 2005, Wayne G. McMAHON personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH6052604
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-20 06


Notary Public


Jean Louise HELOM

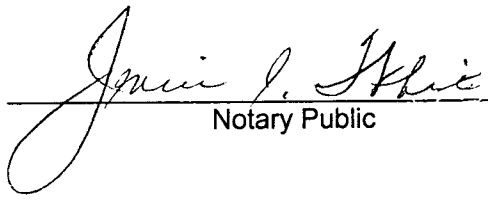
1 April 05
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of NEW YORK }
County of ROCKLAND } ss:

On the 1 day of April 2005, Jean Louise HELOM personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH6052604
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-20 06


Notary Public

Xinxu Shi
Xinxu SHI

03/16/2005
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland } ss:

On the 16th day of march 2005, Xinxu SHI personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 01-06-20 07

Rose Ann D. Jastrow
Notary Public

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 August 2006 (03.08.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/081455 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 403/12 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/002996

(22) International Filing Date: 25 January 2006 (25.01.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/647,618 27 January 2005 (27.01.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DRAGAN,
Vladimir, A. [US/US]; 51 Nancy Lane, Chester, NY
10918 (US). POTOSKI, John, Richard [US/US]; 3
Hartshorn Lane, West Nyack, NY 10994 (US). MCMA-
HON, Wayne, G. [US/US]; 4 Eden Road, Hariiman,
NY 10926 (US). HELOM, Jean, Louise [US/US]; 316
Liberty Avenue, Hillsdale, NJ 07642 (US). SHI, Xinxu
[CN/CN]; 147-25 38th Avenue F26, Flushing, NY 11354
(US).

(74) Agents: LUCCHI, Joseph et al.; Woodcock Washburn LLP,
One Liberty Place - 46th Floor, Philadelphia, PA 19103
(US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PROCESSES AND COMPOUNDS FOR THE PREPARATION OF SUBSTITUTED NAPHTHYLINDOLE DERIVA-
TIVES

(57) Abstract: The present invention provides processes for the preparation of substituted naphthyl indole derivatives of formula
(I) that can be used as inhibitors of plasminogen activator inhibitor- 1 (PAI-I). In certain embodiments of the invention, the processes
involve reactions that include one or more of an Oppenauer oxidation, a Fischer indole synthesis, a methyl ether cleavage, or coupling
a substituted methyl tetrazole with a substituted naphthol.

WO 2006/081455 A1

PROCESSES AND COMPOUNDS FOR THE PREPARATION OF SUBSTITUTED NAPHTHYLINDOLE DERIVATIVES

FIELD OF THE INVENTION

[0001] The present invention relates to processes for the preparation of substituted naphthylindole derivatives that can be used, for example, as inhibitors of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) to treat deep vein thrombosis, coronary heart disease, pulmonary fibrosis, and other conditions resulting from fibrinolytic disorders.

BACKGROUND OF THE INVENTION

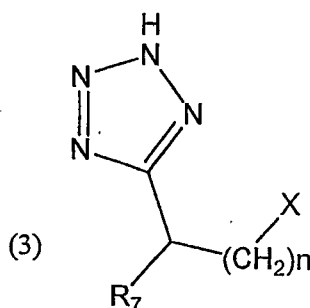
[0002] Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is a major regulatory component of the plasminogen-plasmin system. PAI-1 is the principal physiologic inhibitor of both tissue type plasminogen activator (tPA) and urokinase type plasminogen activator (uPA). Elevated plasma levels of PAI-1 have been associated with thrombotic events as indicated by animal experiments (Krishnamurti, *Blood*, 69, 798 (1987); Reilly, *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 11, 1276 (1991); Carmeliet, *Journal of Clinical Investigation*, 92, 2756 (1993)) and clinical studies (Rocha, *Fibrinolysis*, 8, 294, 1994; Aznar, *Haemostasis* 24, 243 (1994)). Elevated levels of PAI-1 have also been implicated in diseases such as polycystic ovary syndrome (Nordt, *Journal of clinical Endocrinology and Metabolism*, 85, 4, 1563 (2000)) and bone loss induced by estrogen deficiency (Daci, *Journal of Bone and Mineral Research*, 15, 8, 1510 (2000)). Antibody neutralization of PAI-1 activity has been found to result in promotion of endogenous

thrombolysis and reperfusion (Biemond, *Circulation*, 91, 1175 (1995); Levi, *Circulation* 85, 305, (1992)). Accordingly, agents that inhibit PAI-1 would be of utility in treating, for example, conditions originating from fibrinolytic disorders such as deep vein thrombosis, coronary heart disease, pulmonary embolism, and polycystic ovary syndrome. A need exists in the art for processes for the efficient preparation of PAI-1 inhibitors.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0003] This invention relates to processes for the preparation of substituted naphthylindole derivatives that can be used as inhibitors of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), as well as synthetic intermediates useful in such processes.

[0004] In preferred embodiments, the invention is directed to processes that comprise reacting a compound of formula (3):



wherein

X is a leaving group;

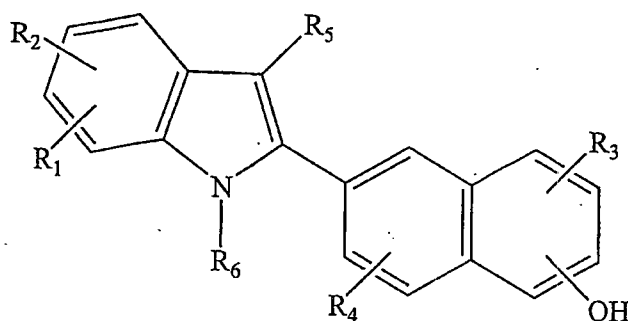
R₇ is hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkylaryl of 7 to 20 carbon atoms, or aryl of 6 to 14 carbon atoms optionally substituted with 1 to 3 R₈ groups;

R₈ is hydrogen, alkyl of 1 to 3 carbon atoms, cycloalkyl of 3 to 5 carbon atoms, -CH₂cycloalkyl of 4 to 6 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 4 carbon atoms, halogen, hydroxy, perfluoroalkyl of 1 to 3 carbon atoms, alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, amino, alkylamino of 1 to 3 carbon atoms, dialkylamino of 1 to 3 carbon atoms, or perfluoroalkoxy of 1 to 3 carbon atoms; and

n is an integer from 0 to 6;

in the presence of an inorganic or organic base, with a compound of formula (2):

- 3 -



(2)

wherein:

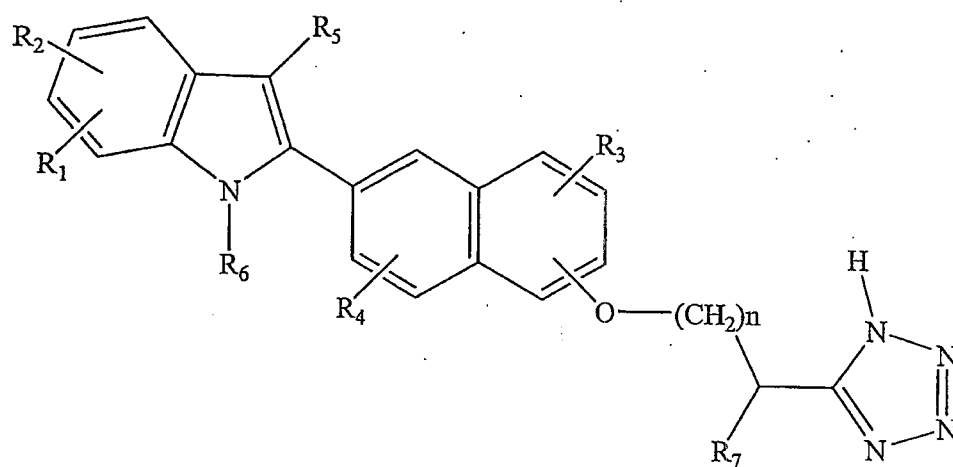
R_1 , R_2 , R_3 , and R_4 are each, independently, hydrogen, alkyl of 1 to 3 carbon atoms, cycloalkyl of 3 to 5 carbon atoms, $-CH_2$ cycloalkyl of 4 to 6 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 4 carbon atoms, halogen, hydroxyl, aryl of 6 to 14 carbon atoms optionally substituted with 1 to 3 R_8 groups, perfluoroalkyl of 1 to 3 carbon atoms, alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, amino, alkylamino of 1 to 3 carbon atoms, dialkylamino of 1 to 3 carbon atoms, or perfluoroalkoxy of 1 to 3 carbon atoms;

R_5 is hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, perfluoroalkyl of 1 to 6 carbon atoms, aryl of 6 to 14 carbon atoms optionally substituted with 1 to 3 R_8 groups, alkanoyl of 2 to 7 carbon atoms, or aroyl of 7 to 15 carbon atoms optionally substituted with 1 to 3 R_8 groups; and

R_6 is hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkylaryl of 8 to 20 carbon atoms, benzyl optionally substituted with 1 to 3 R_8 groups, alkanoyl of 2 to 7 carbon atoms, or aroyl of 7 to 15 carbon atoms optionally substituted with 1 to 3 R_8 groups;

to produce compounds of formula (1):

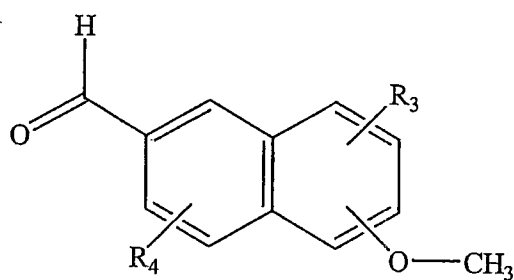
- 4 -



(1)

or pharmaceutically acceptable salts thereof.

[0005] Other embodiments of the invention relate to processes that comprise reacting a compound of formula (6):

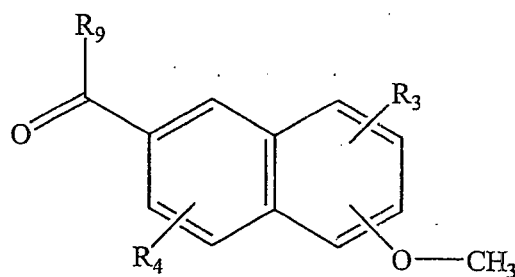


(6)

with an alkylmagnesium halide or an arylmagnesium halide having the formula R_9MgBr and further with a hydride acceptor to produce a compound of formula (5):

- 5 -

00000



(5)

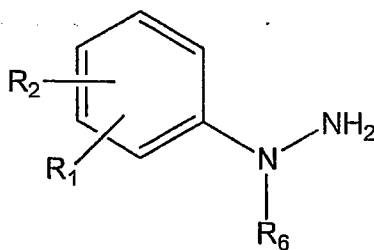
wherein

R_9 is $-\text{CH}_2-\text{R}_5$; and

R_3 , R_4 and R_5 are as defined herein.

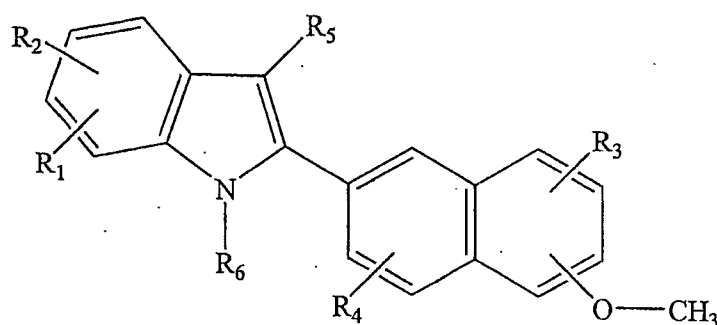
In preferred embodiments, a compound of formula (6) is reacted with hexylmagnesium bromide (HxMgBr) and further with 1-methyl-4-piperidone (MPP). Alternatively, compounds of formula (5) can be produced by reacting a compound of formula (6) consecutively with an alkyl lithium having the formula R_9Li , a magnesium salt, and a hydride acceptor. Preferred embodiments comprise reacting a compound of formula (6) consecutively with hexyllithium, magnesium sulfate, and 1-methyl-4-piperidone (MPP).

[0006] Compounds of formula (5), in turn, can be reacted with a substituted hydrazine having the formula



to produce compounds of formula (4):

- 6 -



(4)

wherein

R_1 , R_2 and R_6 are as defined herein.

[0007] In certain embodiments of the invention, compounds of formula (4) are reacted with an ether demethylating agent to produce compounds of formula (2) as described above.

[0008] The present invention also provides synthetic intermediates and other compounds involved in the foregoing processes, including compounds of formulas (1), (2), (4), (5), and (6).

DETAILED DESCRIPTION OF ILLUSTRATIVE EMBODIMENTS

[0009] Certain aspects of the present invention relate to processes for the preparation of substituted naphthylindole derivatives that can be used as inhibitors of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). Preferred processes of the invention include a direct Oppenauer oxidation on a magnesium alkoxide, allowing a ketone to be directly produced from a starting aldehyde. Further preferred embodiments of the invention relate to processes that include a Fischer indole synthesis in which an N-aryl-N-alkylhydrazine, in which the alkyl substituent is optionally substituted with an aryl group, is reacted with a ketone to directly yield an N-benzylindole. The invention also encompasses processes involving a methyl ether cleavage in which a methoxy group is cleaved with boron tribromide. Other embodiments of the invention relate to processes that involve direct coupling of protected, substituted methyltetrazole with naphthol. In preferred embodiments of the invention, the tetrazole is pyran-protected.

[0010] The term "alkyl," as used herein, refers to an aliphatic hydrocarbon chain having up to 12 carbon atoms, preferably 1 to 6 carbon atoms, and more preferably 1 to 3 carbon atoms. The term "alkyl" includes, but is not limited to, straight and branched chains such as methyl,

ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, neo-pentyl, n-hexyl, and isoheptyl.

[0011] The term "cycloalkyl," as used herein, refers to a saturated carbocyclic group containing 3 to 8 ring carbon atoms, preferably 3 to 5 ring carbon atoms. Cycloalkyl groups may be monocyclic or bicyclic, and are preferably monocyclic.

[0012] The term "aryl," as used herein refers to a 6 to 14 membered carbocyclic aromatic ring. Aryl groups may be monocyclic or bicyclic. Monocyclic aryl groups preferably have 6 members and bicyclic aryl groups preferably have 10 members. Exemplary aryl groups include phenyl and naphthyl.

[0013] The term "perfluoroalkyl," as used herein, refers to a straight or branched aliphatic hydrocarbon chain of 1 to 6 carbon atoms and preferably 1 to 3 carbon atoms, in which all hydrogens are replaced with fluorine.

[0014] The term "alkanoyl," as used herein, refers to the group $R-C(=O)-$ where R is an alkyl group of 1 to 6 carbon atoms, preferably 1 to 3 carbon atoms, as previously defined.

[0015] The term "alkoxy," as used herein, refers to the group $R-O-$ where R is an alkyl group of 1 to 6 carbon atoms, preferably 1 to 3 carbon atoms, as previously defined.

[0016] The term "perfluoroalkoxy," as used herein, refers to the group $R-O-$ where R is a perfluoroalkyl group of 1 to 6 carbon atoms, preferably 1 to 3 carbon atoms, as previously defined.

[0017] The terms "alkylamino" and "dialkylamino," as used herein, respectively refer to $-NHR$ and $-NRR_a$, where R and R_a are independently selected from an alkyl group of 1 to 6 carbon atoms, preferably 1 to 3 carbon atoms, as previously defined.

[0018] The term "carboxy," as used herein, refers to the group $-COOH$.

[0019] The terms "halogen" or "halo," as used herein, refer to chlorine, bromine, fluorine or iodine.

[0020] The term "alkylaryl," as used herein, refers to the group $R-aryl-$ where R is an alkyl group of 1 to 6 carbon atoms as previously defined, and aryl is an aryl group of 6 to 14 carbon atoms as previously defined.

[0021] The term "aroyl," as used herein, refers to the group $aryl-C(O)-$, where aryl is an aryl group of 6 to 14 carbon atoms as previously defined.

[0022] The term "alkaline earth metal," as used herein, refers to beryllium, magnesium, calcium, strontium, barium, or radium.

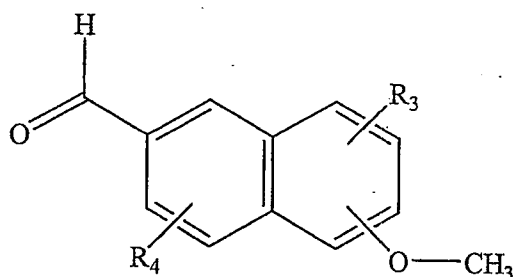
[0023] The terms "inorganic base" and "organic base," as used herein, refer to compounds that react with an acid to form a salt; compounds that produce hydroxide ions in an aqueous solution (Arrhenius bases); molecules or ions that capture hydrogen ions (Bronsted-Lowry bases); and/or molecules or ions that donate an electron pair to form a chemical bond (Lewis bases).

[0024] The term "hydride acceptor," as used herein, refers to a chemical entity to which a hydride can be transferred from a hydride donor. The term "hydride donor," as used herein, refers to a chemical entity that can transfer a hydride to a hydride acceptor. Certain hydride acceptors contain a carbonyl group. Hydride acceptors include, for example, cyclohexanone and benzaldehyde. Hydride acceptors are described, for example, in Byrne, B., *et al.*, *Tetrahedron Letters* 28:769-72 (1987); Tanikawa, S., *et al.*, U.S. Pat. Appl. Publ. 2002198411 (2002); and Ooi, T., *et al.*, *Organic Letters* 4:2669-2672 (2002).

[0025] The term "ether demethylating agent," as used herein, refers to a chemical entity that is capable of cleaving a methyl ether, as described, for example, in Smith, M.B. and March, J., *Advanced Organic Chemistry*, Wiley 5th ed. 2001, pp. 496, 503, 520, and 528. Ether demethylating agents include, for example, BBr₃, Me₃SiI, concentrated HBr and HI, sodium N-methylanilide, and thiolate ions.

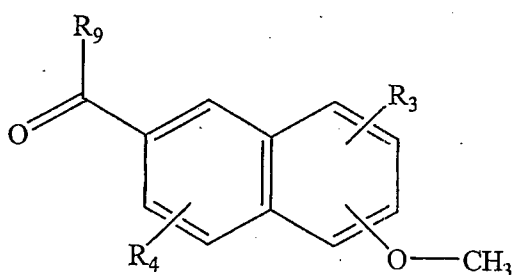
[0026] The term "leaving group," as used herein, refers to a chemical entity that is easily displaced from a methylenetetrazole by a nucleophile. Examples of leaving groups include, but are not limited to, halides, such as, for example, Cl, Br and I; and sulfonates, such as, for example, mesylate, tosylate, and triflate.

[0027] Certain embodiments of the invention are directed to processes that involve Oppenauer oxidation. Preferred aspects of the invention relate to Oppenauer oxidation on a magnesium alkoxide, allowing a ketone to be directly produced from an aldehyde. Preferred processes comprise reacting a compound of formula (6):



(6)

with an alkylmagnesium halide or an arylmagnesium halide having the formula R_9MgBr , and further with a hydride acceptor, to produce a compound of formula (5):



(5)

[0028] In preferred embodiments, the alkylmagnesium halide is hexylmagnesium halide, methylmagnesium halide, isobutylmagnesium halide, or benzylmagnesium halide. In particularly preferred embodiments, the alkylmagnesium halide is hexylmagnesium bromide ($HxMgBr$).

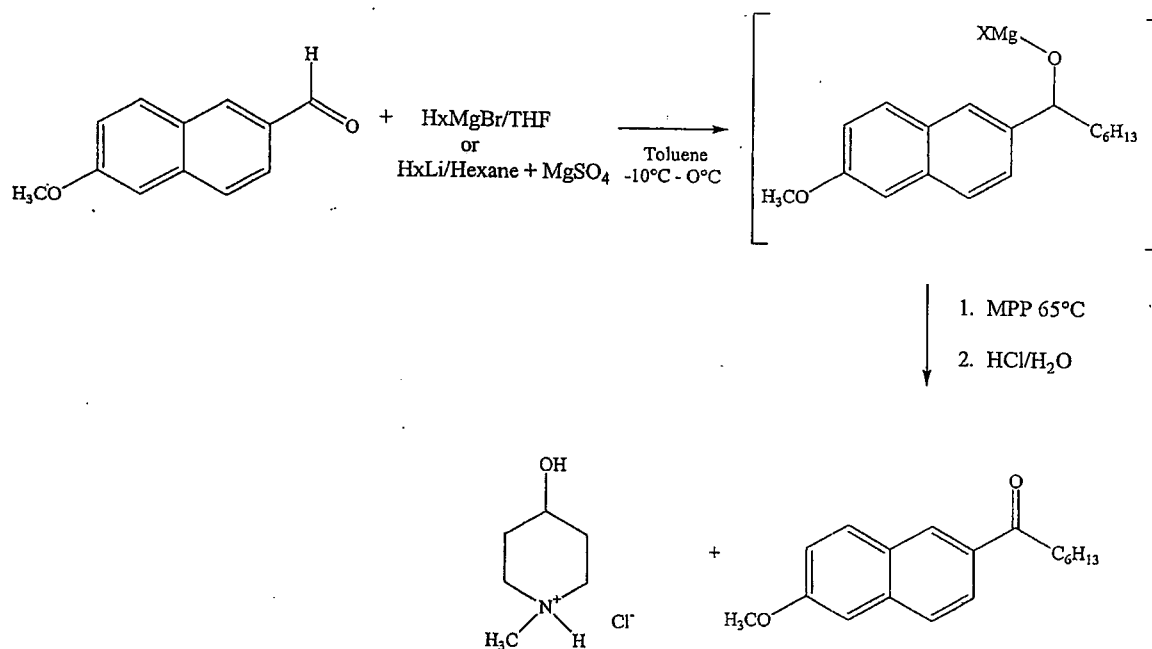
[0029] Preferred hydride acceptors include optionally substituted dialkylaminobenzaldehydes and optionally substituted tertiary aminocycloalkanones. Optional substituents for the dialkylaminobenzaldehydes and tertiary aminocycloalkanones include, but are not limited to, electron withdrawing groups such as nitro, cyano, alkoxycarbonyl, and alkylsulfonyl. In particularly preferred embodiments of the invention, the hydride acceptor is 1-methyl-4-piperidone (MPP). Other hydride acceptors useful in the processes of the invention are familiar to those skilled in the art.

[0030] Other aspects of the invention relate to processes in which a compound of formula (6) is reacted consecutively with an alkyllithium having the formula R_9Li , a magnesium

salt, and a hydride acceptor to produce a compound of formula (5). In preferred processes, the alkyl lithium is hexyllithium and the magnesium salt is magnesium bromide, magnesium chloride, a magnesium sulfonate, or magnesium sulfate.

[0031] Particularly preferred processes involve magnesium alkoxide oxidation, as depicted in Scheme 1, below.

Scheme 1



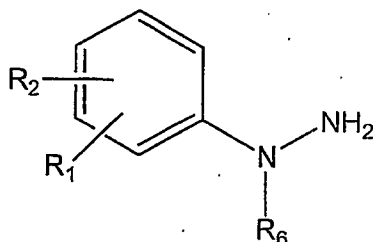
Generally, a solution of 6-methoxy-2-naphthaldehyde in toluene is added to a solution of Grignard reagent at 0°C followed by the immediate addition of 0.3 equivalents of 1-methyl-4-piperidone (MPP). The resulting mixture is heated to 65°C and treated with 1.8 equivalents of 1-methyl-4-piperidone (MPP) over five hours. The mixture is cooled to ambient temperature and quenched with 10 % hydrochloric acid. The aqueous layer is separated and the solvent in the organic layer is exchanged with heptane to yield, upon cooling to -15°C, 80 % to 90 % of crystalline 1-(6-methoxynaphthalen-2-yl)heptan-1-one.

[0032] The reaction depicted in Scheme 1 can be performed using alternative solvents, including hydrocarbons, such as, for example, alkanes and cycloalkanes; aromatic hydrocarbons, such as, for example, xylenes, alkylbenzenes, and alkyltoluenes; ethers, such as, for example,

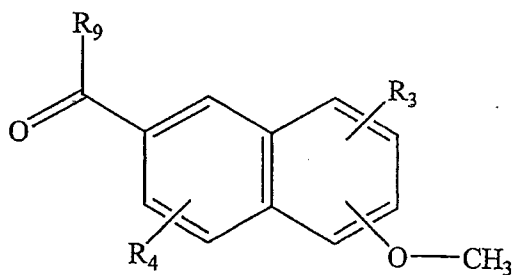
tert-butylmethylether, glymes, substituted furans, and dioxanes; and amides such as, for example, DMF and NMP.

[0033] In further aspects of the invention, the reaction temperatures in the process depicted in Scheme 1 are as much as 10°C higher or lower than that indicated in the description provided above, with the exception of the hexyllithium addition, which typically is not carried out at temperatures higher than -5°C.

[0034] The invention also relates to processes that include a Fischer indole synthesis. Preferred processes include a Fischer indole synthesis reaction in which a substituted hydrazine having the formula:



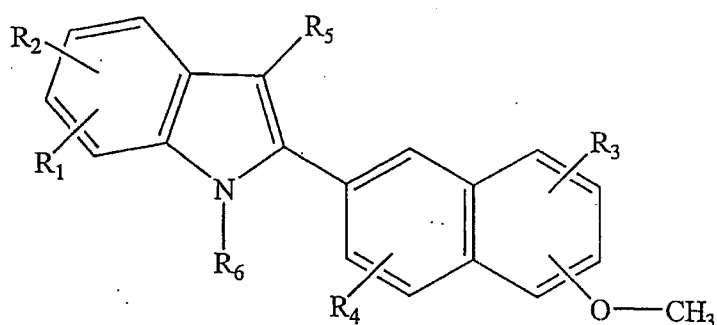
is reacted with a ketone to directly yield an indole. Particularly preferred processes comprise reacting a compound of formula (5):



(5)

with a hydrazine as described herein to produce a compound of formula (4):

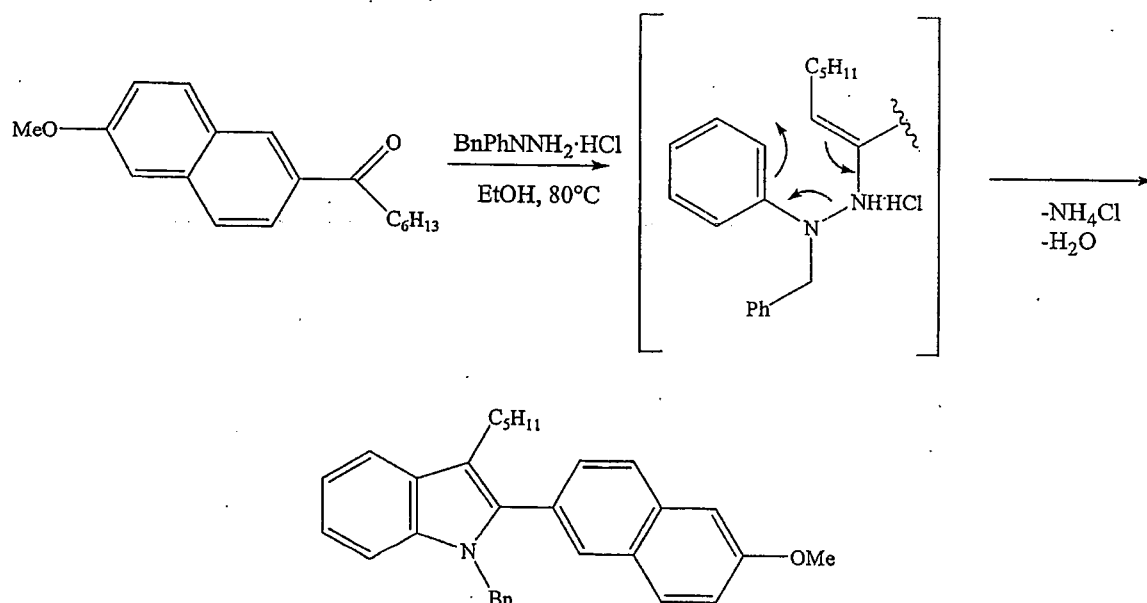
- 12 -



(4)

[0035] In certain aspects of the invention, the hydrazine is 1-benzyl-1-phenylhydrazine hydrochloride (BPH), 1-methyl-1-phenylhydrazine, or 1-diphenylmethyl-1-(4-methoxyphenyl)hydrazine. In particularly preferred embodiments, the hydrazine is 1-benzyl-1-phenylhydrazine hydrochloride (BPH). Particularly preferred processes are those that involve the reaction depicted in Scheme 2, below.

Scheme 2



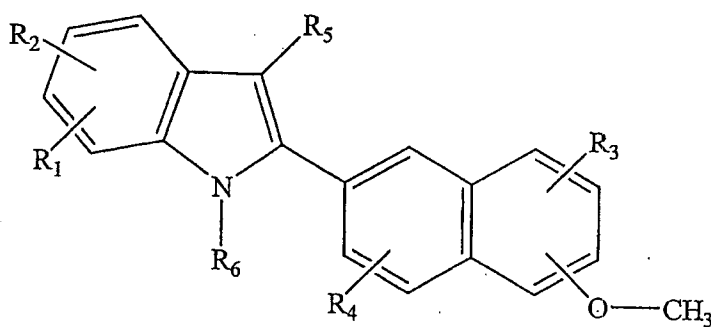
Generally, a suspension of equimolar amounts of 1-(6-methoxynaphthalen-2-yl)heptan-1-one and N-benzyl-N-phenylhydrazine hydrochloride (BPH) in ethanol is heated under reflux for five hours. Two portions of 0.1 equivalent of BPH in ethanol are added to the suspension at one hour intervals. Alternatively, the solution of BPH in ethanol is added to reaction mixture

continuously. The resulting mixture is refluxed for an hour, diluted with heptane, and treated with water at 45°C. The organic and aqueous phases are separated, and the organic phase is washed with water and cooled to 10°C to initiate crystallization. Upon cooling to -15°C, 80 % - 85 % of crystalline 1-benzyl-2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-3-pentyl-1H-indole is obtained.

[0036] The reaction depicted in Scheme 2 can be performed using alternative solvents, including alcohols such as, for example, propanol-1 and propanol-2; nitriles, such as, for example, acetonitrile and propionitrile; and aromatic hydrocarbons, such as, for example, xylenes, alkylbenzenes, and alkyltoluenes.

[0037] In further embodiments of the invention, the reaction temperature in the process depicted in Scheme 2 is as much as 30°C higher than that indicated in the description provided above.

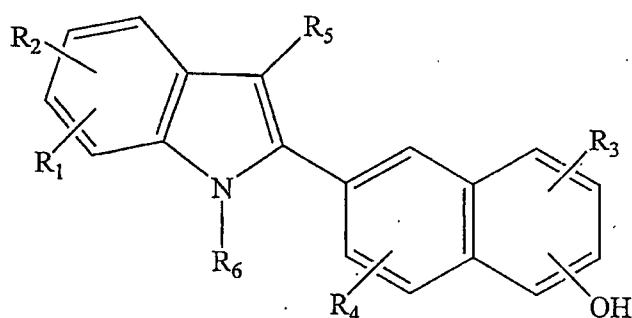
[0038] The invention further includes processes that involve methyl ether cleavage. Preferred processes are those in which a methoxy group is cleaved with boron tribromide. Preferred processes comprise reacting a compound of formula (4):



(4)

with an ether demethylating agent to produce a compound of formula (2):

- 14 -

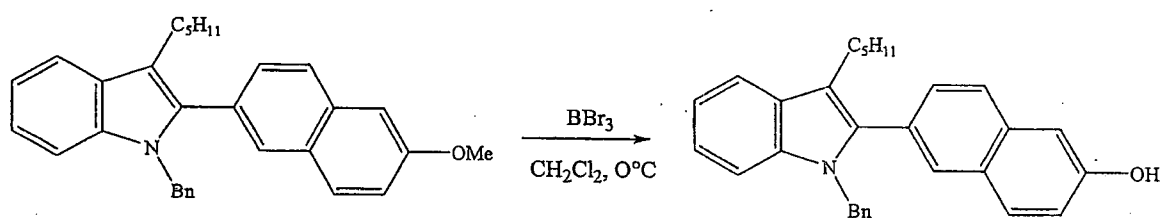


(2)

In preferred processes, the ether demethylating agent is boron tribromide (BBr_3). Those skilled in the art are familiar with additional agents suitable for demethylating methyl ethers.

Particularly preferred processes involve methyl ether cleavage, as depicted in Scheme 3, below.

Scheme 3

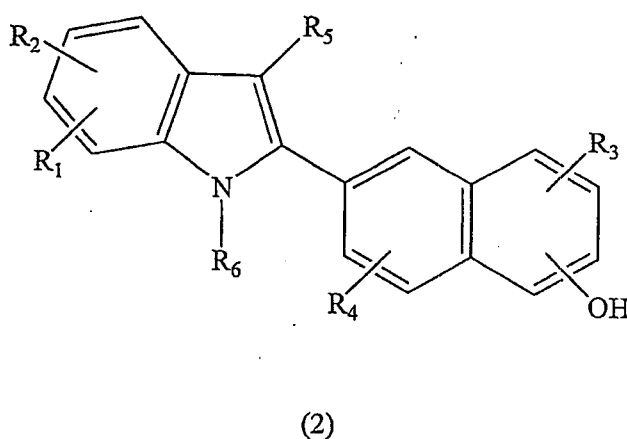


In such processes, a solution of 1-benzyl-2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-3-pentyl-1H-indole in methylene chloride generally is treated with 0.75 equivalents of boron tribromide in methylene chloride at 0°C , the resulting mixture is slowly heated to 25°C , and the reaction is quenched with a 5 % solution of sodium hydroxide in water. The organic and aqueous layers are separated, and the organic layer is replaced with toluene. Heptane is added to the solution and the product is crystallized at 0°C to produce 85 % to 90 % of 6-(1-benzyl-3-pentyl-1H-indol-2-yl)-naphthalen-2-ol.

[0039] The reaction depicted in Scheme 3 can be performed using alternative solvents, including chlorinated hydrocarbons, such as, for example, 1,2-dichloroethane; and aromatic hydrocarbons, such as, for example, xylenes, alkylbenzenes, and alkyltoluenes. The reaction temperature in the process depicted in Scheme 3 can be much as 10°C to 50°C higher or lower

than that indicated in the description provided above, depending upon the particular solvent used in the reaction.

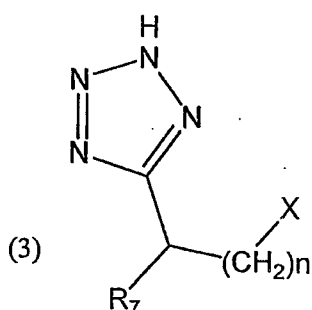
[0040] The invention additionally relates to processes that include coupling substituted methyltetrazole with a substituted naphthol. Preferred processes are those in which the substituted methyltetrazole is directly coupled with the naphthol and the tetrazole is protected. In particularly preferred embodiments, the tetrazole is pyran-protected. In preferred embodiments, a compound of formula (2):



wherein

R_1 - R_6 are as defined herein;

is reacted with a compound of formula (3):

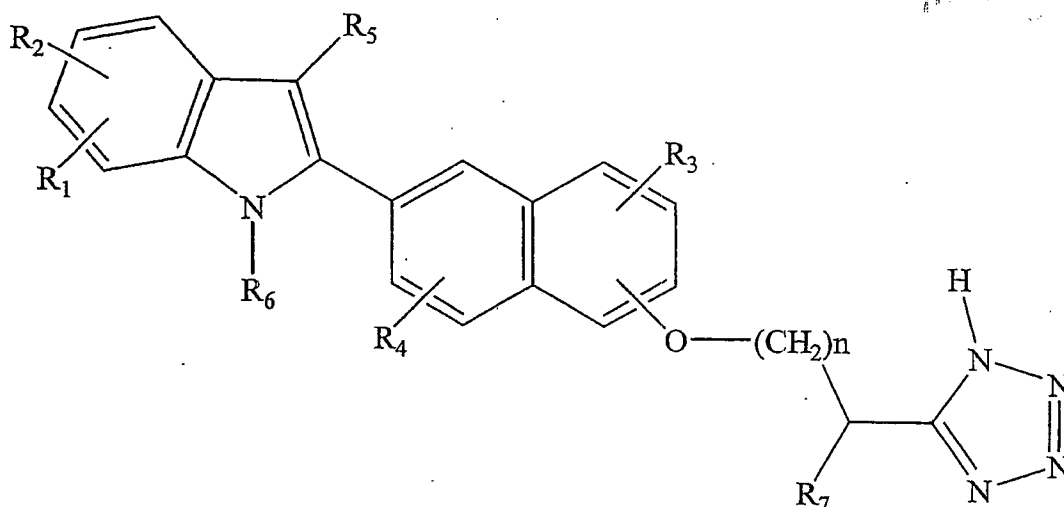


wherein

X is a leaving group and R_7 and n are as defined herein;

and an inorganic or organic base to produce a compound of formula (1):

- 16 -



(1)

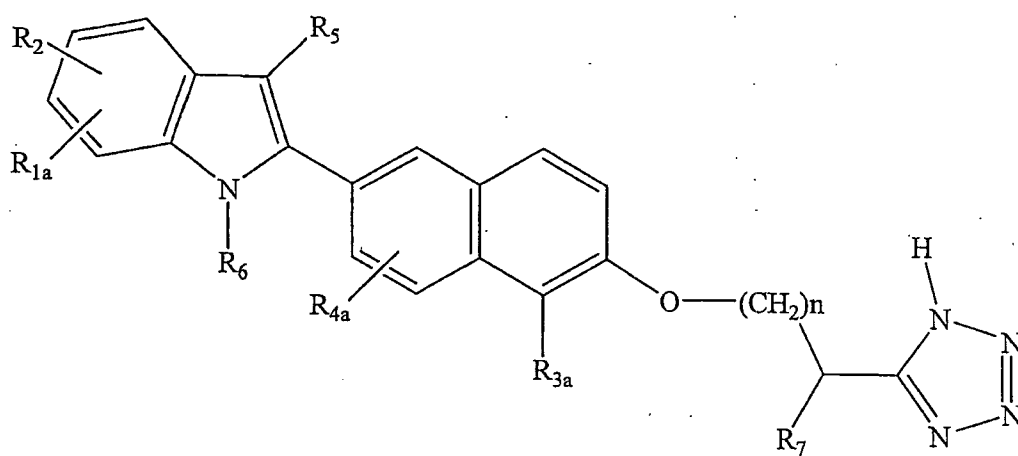
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0041] In preferred embodiments, the leaving group is a halogen or a sulfonate. In particularly preferred processes, the leaving group is chlorine and the compound of formula (3) is 5-chloromethyl-1H-tetrazole (CMT). In certain aspects of the invention, the 5-chloromethyl-1H-tetrazole (CMT) is protected with, for example, a dihydropyran. This can be effected, for example, by reacting 5-chloromethyl-1H-tetrazole (CMT) with 3,4-dihydro-3H-pyran (DHP) and pyridinium p-toluene sulfonate (PPTS) to produce tetrahydropyran (THP) protected 5-chloromethyl-1H-tetrazole (CMT).

[0042] In certain processes, the inorganic or organic base is an alkaline carbonate, an alkaline earth metal carbonate, an alkaline hydroxide, an alkaline earth metal hydroxide, an amine, a phosphine, or an anion exchange resin. In particularly preferred embodiments of the invention, the inorganic or organic base is an alkaline carbonate such as, for example, lithium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, or sodium carbonate.

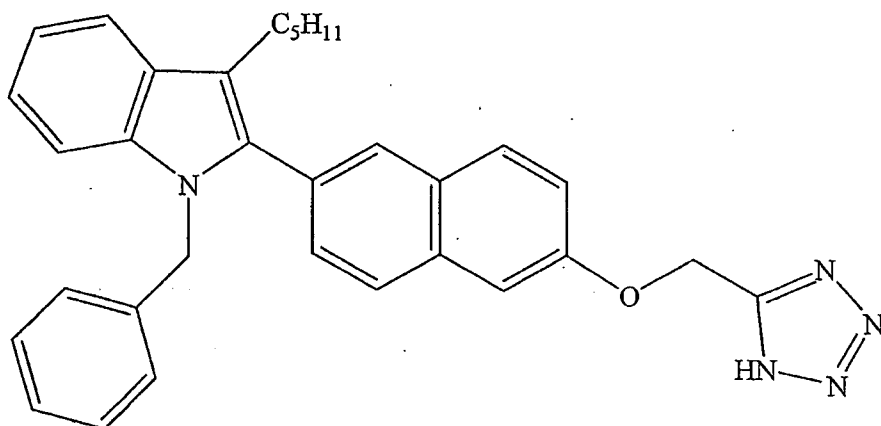
[0043] In certain embodiments, the compound of formula (1) is a compound of formula (1a):

- 17 -



(1a)

[0044] Preferred compounds of formula (1a) are those of formula (1b):

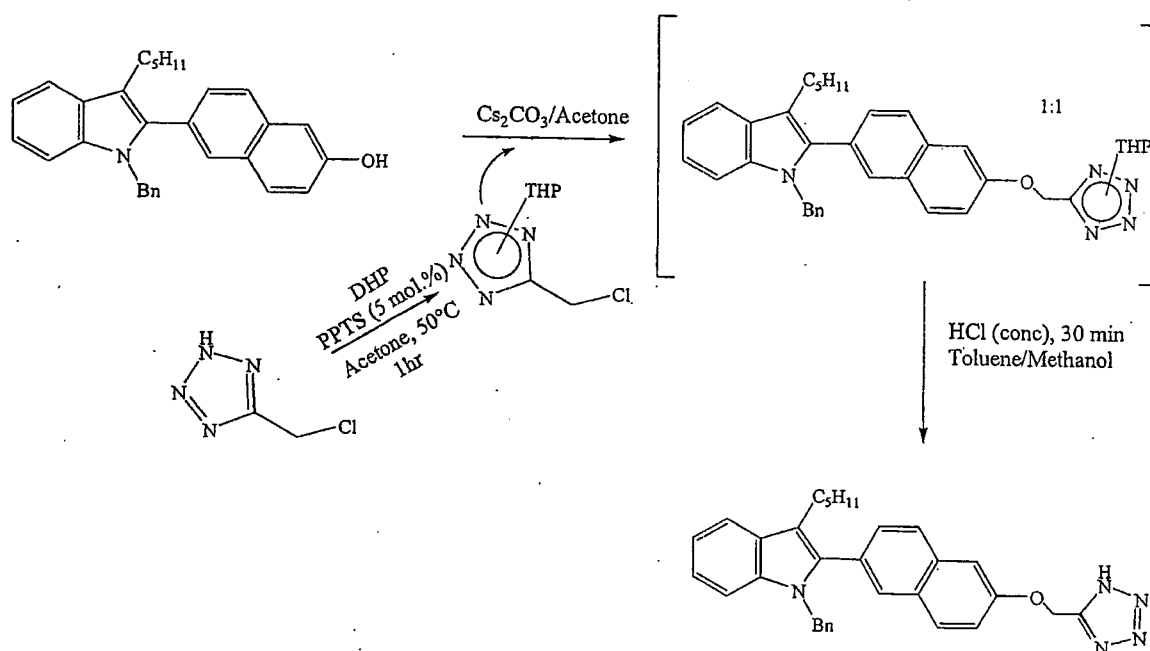


(1b)

[0045] Particularly preferred processes according to the invention involve coupling chloromethyltetrazole with a substituted naphthol, as depicted in Scheme 4, below.

- 18 -

Scheme 4



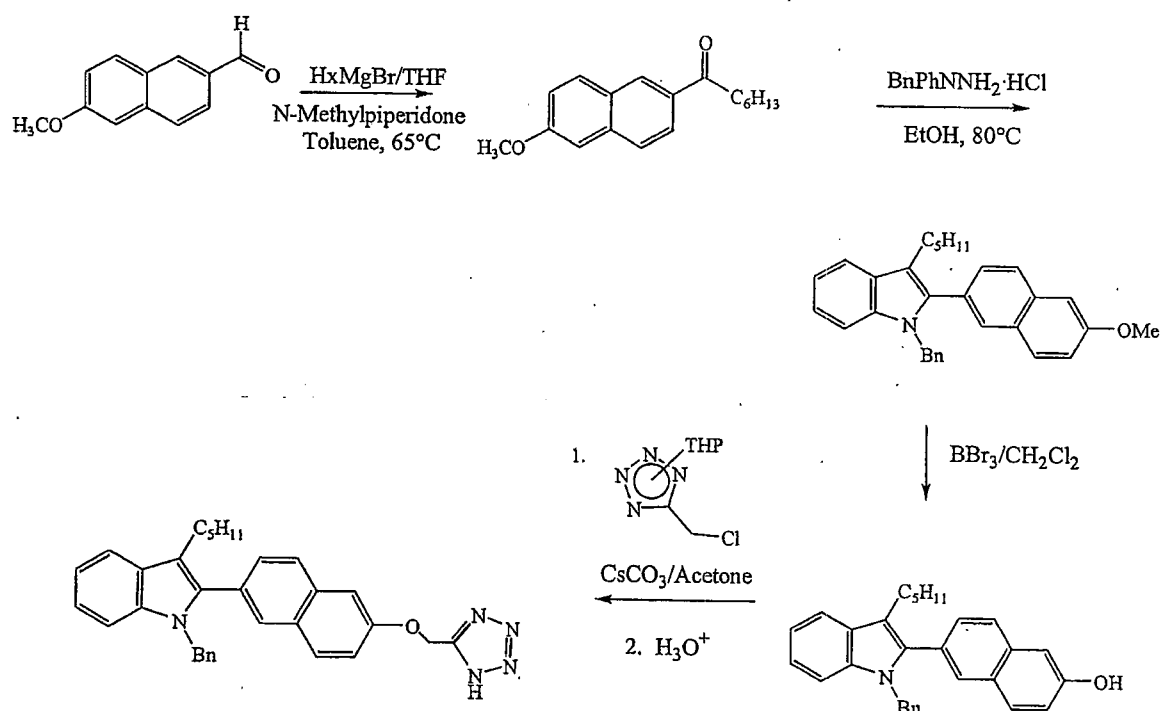
Crystalline 6-(1-benzyl-3-pentyl-1H-indol-2-yl)-naphthalen-2-ol preferably is added to a solution of tetrahydropyran (THP)-protected 5-chloromethyl-1H-tetrazole (CMT) in acetone. Cesium carbonate at 0°C is then added to the mixture and the suspension is heated at a reflux temperature for four hours. Acetone is exchanged with toluene and the resulting suspension is quenched with hydrochloric acid and washed with water. The solution is treated with concentrated hydrochloric acid and methanol at 20°C. Toluene, followed by water, is added to the solution. The aqueous and organic layers are separated and the organic layer is washed with water. Crystallization at 20°C yields 70 % of 1-benzyl-3-pentyl-2-[6-(1H-tetrazol-5-ylmethoxy)-naphthalen-2-yl]-1H-indole.

[0046] In certain embodiments of the invention, the 1-benzyl-3-pentyl-2-[6-(1H-tetrazol-5-ylmethoxy)-naphthalen-2-yl]-1H-indole is recrystallized, preferably with ethyl acetate and heptane. In particularly preferred embodiments, the 1-benzyl-3-pentyl-2-[6-(1H-tetrazol-5-ylmethoxy)-naphthalen-2-yl]-1H-indole is recrystallized by dissolving the compound in ethyl acetate and adding heptane to initiate crystallization. Additional heptane is then added, the suspension is stirred, and is then filtered. The resultant cake is washed with a mixture of ethyl acetate and heptane and dried.

[0047] In one aspect, the invention provides multi-step processes for the preparation of substituted naphthylindole derivatives that can be used as plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) inhibitors. Such processes comprise one or more of the foregoing steps of converting a compound of formula (6) to a compound of formula (5), converting a compound of formula (5) to a compound of formula (4), converting a compound of formula (4) to a compound of formula (2), and converting a compound of formula (2) to a compound of formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0048] One particularly preferred process for preparing substituted naphthylindole derivatives that can be used as inhibitors of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), is depicted in Scheme 5, below.

Scheme 5



[0049] The following examples are illustrative of certain embodiments of the invention and should not be considered to limit the scope of the invention.

Example 1: Preparation of 1-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)heptan-1-one using hexylmagnesium bromide



[0050] A 2.0 M solution of hexylmagnesium bromide in THF (31 mL, 62 mmol) was cooled to 0°C. A solution of 2-methoxy-6-naphthaldehyde (10.0 g, 53.7 mmol) in toluene (71 mL) was added to the pre-cooled hexylmagnesium bromide solution under an inert atmosphere over 10 minutes, while maintaining the temperature of the solution in the range of -2°C to +2°C. The solution was stirred for 20 min at 0 °C, treated with 1-methyl-4-piperidone (MPP, 1.34 g, 11.8 mmol, 0.22 mol-equiv.), and heated to 65 °C. Additional MPP (103 g, 91.3 mmol, 1.70 mol-equiv.) was added at 65 °C over 11 hours at the general rate of 0.15 mol-equiv./h (9.1 g/h). The resulting solution was cooled and 10% hydrochloric acid (88.1 g, 0.242 moles) was added at a rate sufficient to maintain the temperature below 30 °C. The emulsion was stirred for an additional 10 minutes, the layers were separated, and the aqueous layer was removed (pH 1). The organic layer was dried with magnesium sulfate (4 g), filtered, and concentrated *in vacuo* to yield 14.2 g (98%) of a light-yellow solid as the title compound with 97.8% ar. HPLC purity.

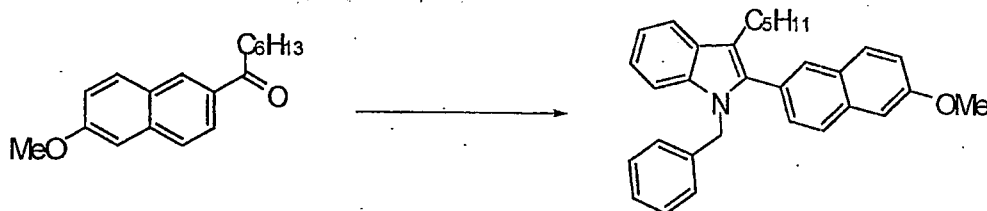
Example 2: Preparation of 1-(6-Methoxy-naphthalen-2-yl)heptan-1-one using hexyllithium



[0051] A 2.3 M solution of hexyllithium in hexane (0.29 L, 0.67 moles) was cooled to -15°C. A solution of 2-methoxy-6-naphthaldehyde (104 g, 0.559 moles) in toluene (0.60 L) was added to the pre-cooled hexyllithium solution under an inert atmosphere over 1.5 hours, while maintaining the temperature in the range of -10°C to -15 °C. Magnesium sulfate (78.0 g, 0.644 moles) was added to the resulting brown hazy solution, bringing the temperature up to -5 °C. After 15 minutes, MPP (14.0 g, 0.124 moles, 0.22 mol-equiv.) was added to the solution over a

period of less than two minutes, which changed the solution's color from brown to light yellow and raised the solution's temperature to 4 °C. The suspension was heated to 65 °C and additional MPP (119 g, 1.05 moles, 1.88 mol-equiv.) was added over 6.5 hours at the general rate of 0.29 mol-equiv./h (18.3 g/h). The mixture was cooled and 10% hydrochloric acid (900 g, 2.47 moles) was added at a rate sufficient to maintain the temperature below 30 °C. During the HCl addition the reaction mixture cleared, a viscous phase formed on the bottom of the solution, and both phases turned red. When about half the acid was added, the color of the solution changed to bright yellow (water layer pH 6). Once all the acid was added, the mixture became a homogeneous emulsion. The emulsion was stirred for an additional 30 minutes, the layers were separated, and the bottom layer was drained (pH 1). The upper layer was washed with water (0.3 kg), the bottom aqueous layer was separated (pH 3), and the residual solution was concentrated *in vacuo* to 0.3 L. Octane (1.07 L) was added to the resulting solution, while maintaining the temperature of the solution at 60 °C, and the mixture was concentrated *in vacuo* to 0.75 L. The solution was cooled to -3 °C (crystallization starts at *ca.* 40 °C) and stirred for 30 minutes at that temperature. The resultant light yellow suspension was filtered, dried in a nitrogen stream on a filter for 30 minutes, and the solids were vacuumed at 50 °C/50 mm Hg, which yielded 117 g (77.5%) of the title compound as a light-yellow crystalline material with 97.9% ar. HPLC purity.

Example 3: Preparation of 1-Benzyl-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)-3-pentyl-1H-indole

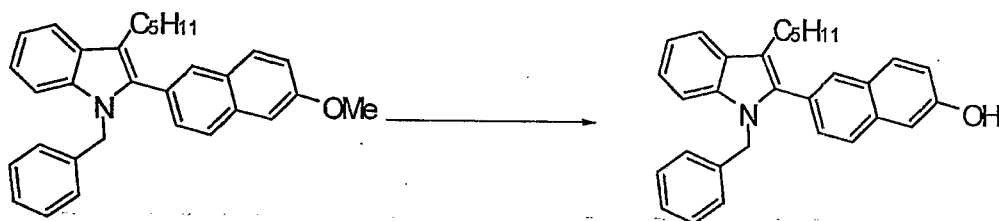


[0052] 1-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)heptan-1-one (0.176 kg, 0.651 moles) was dissolved in anhydrous ethanol (1.56 L), 1-benzyl-1-phenylhydrazine hydrochloride (BPH, 0.168 kg, 0.716 moles) was added, a 37 % aqueous solution of hydrochloric acid (1.2 g, 12.2 mmoles) was added, and the reaction mixture was heated under reflux for 7 hours. Two portions of BPH (8.4 g, 71.6 mmoles each) were added to the mixture at one hour intervals at 70 °C. The temperature of the mixture returned to the reflux temperature after the first BPH addition. Heating was terminated, the reaction mixture was diluted with heptane (1.65 L) followed by water (0.62 kg), and the mixture was stirred for 30 minutes while maintaining the temperature at

- 22 -

45 °C. The addition of heptane resulted in the precipitation of solids from the homogeneous organic phase, while the addition of water brought the mixture to a biphasic state with layers in an approximate ratio of 1:1. The bottom layer was drained (pH 1) and the upper layer was washed with water (0.26 kg) while stirring the mixture for 30 minutes. The bottom layer was again drained (pH 3) and the upper layer was cooled to 12 °C in the reactor. All operations subsequent to the quenching step were conducted at 45 °C to prevent premature product crystallization. About 10 grams of the chilled solution were withdrawn from the reactor, subjected to low-temperature crystallization, and returned to the chilled solution as a seeding suspension. The mixture was kept at 12 °C for 30 minutes, cooled to -10 °C over two hours, and stirred at that temperature for 30 minutes. The suspension was filtered, the solids were dried in a nitrogen stream on a filter for 30 minutes, and the solids were vacuumed at 50 °C/50 mm Hg to yield 221 g (78%) of the title compound as light-yellow prills with 99.45% ar. HPLC purity.

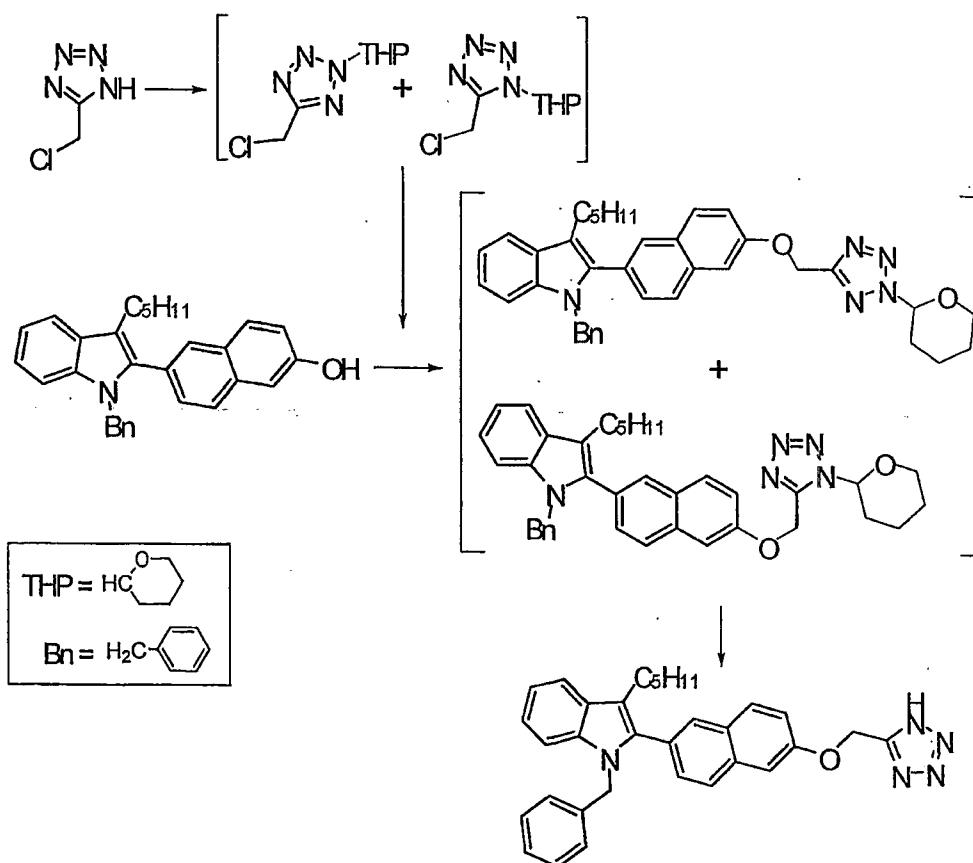
Example 4: Preparation of 1-benzyl-2-(6-hydroxynaphthalen-2-yl)-3-pentyl-1H-indole



[0053] 1-benzyl-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)-3-pentyl-1H-indole (210.0 g, 0.484 mol) was dissolved in methylene chloride (620 mL), the solution was cooled to 0°C, and 1.0 M boron tribromide in methylene chloride (363 mL, 0.363 mole) was added to the solution over 30 minutes. The reaction mixture was stirred for twelve hours at 20°C to 25°C, at which point in time HPLC analysis indicated that no starting material was present. The solution was cooled to 0°C - 10°C and a 5 % aqueous sodium hydroxide solution (462 mL, 0.605 mole) was added to the solution over 30 minutes. The mixture was stirred for 30 minutes and the layers were separated. The organic layer was washed with 15 % aqueous sodium chloride (170 mL) and passed through a silica gel pad (210 g). The pad was washed with two 250 mL portions of methylene chloride. The combined filtrate was concentrated by atmospheric distillation to a volume of 500 mL, toluene (260 mL) was added, and distillation was resumed until the volume

reached 500 mL. The temperature increased to 75°C - 80°C during the distillation. Heptane (1040 mL) was then added while maintaining the temperature. The mixture was cooled to 55 °C over 50 min. Approximately 10 grams of the solution were withdrawn from the reactor, subjected to low-temperature crystallization, and returned to the solution as a seeding suspension at 55 °C. Crystallization began at 43 °C - 45°C. The suspension was cooled to 0°C - 5°C and stirred at that temperature for two hours. The solid was filtered, washed with 500 mL heptane, and dried at 50 °C/ 50 torr for 24 hours to produce 166.0 g (81.7% yield) of the title compound as an off-white solid with 99.89% ar. HPLC purity.

Example 5: Preparation of 1-Benzyl-3-pentyl-2-[6-(1H-tetrazol-5-ylmethoxy)naphthalen-2-yl]-1H-indole



[0054] Pyridinium *p*-toluenesulfonate (0.16 kg, 0.64 mol) was added to a solution of 5-chloromethyl-1H-tetrazole (2.37 kg, 20.0 mol) and 3,4-dihydro-3H-pyran (2.83 kg, 33.6 mol) in acetone (20 L) and the resultant solution was heated at 45°C for 3 hours. Additional 3,4-

- 24 -

dihydro-3H-pyran (1.46 kg, 17.4 mol) was added and heating was continued for 2 hours. 1-benzyl-2-(6-hydroxynaphthalen-2-yl)-3-pentyl-1H-indole (7.0 kg, 16.7 mol) was added and the solution was stirred at 17°C. Cesium carbonate (6.77 kg, 20.8 mol) was then added. The temperature of the suspension was adjusted to 60°C and heating was continued for 3 hours, at which time HPLC analysis showed 100 % conversion. Toluene (55 L) was added and acetone was removed by atmospheric distillation. The mixture was heated to 100°C to provide 35 L of residual volume. After cooling the residue to 20°C, a solution of 1 N hydrochloric acid (28.6 L) was added, the mixture was stirred for 30 minutes, and the layers were separated. The upper organic layer was treated with a mixture of concentrated hydrochloric acid (8.3 kg, 84.2 mol) and methanol (28 L) at 20°C for 30 minutes, the time necessary to complete hydrolysis, followed by dilution with toluene (58 L). A 1 N sodium hydroxide solution (35 L) was added, which changed the pH to 4. The layers were separated and the upper organic layer was washed with a 17 % sodium chloride solution (35 L) at 40°C. The toluene layer was slowly cooled to -3°C (crystallization begins at 21 °C) while being stirred for 1 hour. The suspension was then filtered, and the cake was washed with cold toluene (-3 °C, 40 L) to yield, after drying, 6.4 kg (76.4% yield) of the title compound as an off-white solid with 99.26% ar. HPLC purity.

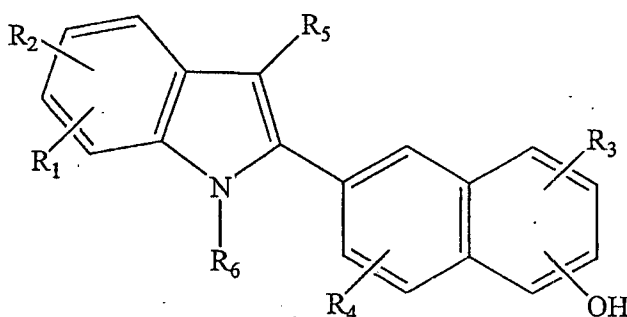
Example 6: Re-crystallization of 1-Benzyl-3-pentyl-2-[6-(1H-tetrazol-5-ylmethoxy)naphthalen-2-yl]-1H-indole

[0055] Crude 1-benzyl-3-pentyl-2-[6-(1H-tetrazol-5-ylmethoxy)naphthalen-2-yl]-1H-indole (6.4 kg) was dissolved in ethyl acetate (22 L) at 38°C, the solution was cooled to 22 °C, and the solution was passed through a 10-µm filter cartridge. Heptane (20 L) was added to the resultant solution at 23°C to initiate crystallization. As soon crystallization began, more heptane (28 L) was added, the suspension was stirred for 19 hours, and the suspension was then filtered on a Nutsche filter. The cake was washed with a mixture of ethyl acetate (6.4 L) and heptane (13.2 L) and dried in the filter using a nitrogen stream for 18 hours, to provide 4.4 kg (68.8%) of the title API with 99.76% ar. HPLC purity, 0.019% of residual heptane and no detectable ethyl acetate or toluene.

[0056] The entire disclosure of each patent, patent application, and publication cited or described in this document is hereby incorporated herein by reference.

We Claim:

1. A process comprising reacting a compound of formula (2):



(2)

wherein:

R_1 , R_2 , R_3 , and R_4 are each, independently, hydrogen, alkyl of 1 to 3 carbon atoms, cycloalkyl of 3 to 5 carbon atoms, $-\text{CH}_2\text{cycloalkyl}$ of 4 to 6 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 4 carbon atoms, halogen, hydroxyl, aryl of 6 to 14 carbon atoms optionally substituted with 1 to 3 R_8 groups, perfluoroalkyl of 1 to 3 carbon atoms, alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, amino, alkylamino of 1 to 3 carbon atoms, dialkylamino of 1 to 3 carbon atoms, or perfluoroalkoxy of 1 to 3 carbon atoms;

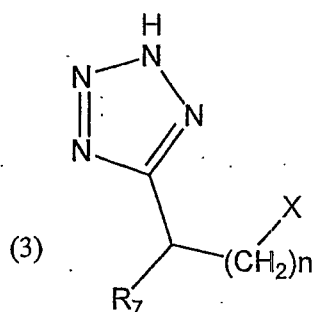
R_5 is hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, perfluoroalkyl of 1 to 6 carbon atoms, aryl of 6 to 14 carbon atoms optionally substituted with 1 to 3 R_8 groups, alkanoyl of 2 to 7 carbon atoms, or aroyl of 7 to 15 carbon atoms optionally substituted with 1 to 3 R_8 groups;

R_6 is hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkylaryl of 8 to 20 carbon atoms, benzyl optionally substituted with 1 to 3 R_8 groups, alkanoyl of 2 to 7 carbon atoms, or aroyl of 7 to 15 carbon atoms optionally substituted with 1 to 3 R_8 groups; and

R_8 is hydrogen, alkyl of 1 to 3 carbon atoms, cycloalkyl of 3 to 5 carbon atoms, $-\text{CH}_2\text{cycloalkyl}$ of 4 to 6 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 4 carbon atoms, halogen, hydroxy, perfluoroalkyl of 1 to 3 carbon atoms, alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, amino, alkylamino of 1 to 3 carbon atoms, dialkylamino of 1 to 3 carbon atoms, or perfluoroalkoxy of 1 to 3 carbon atoms;

with a compound of formula (3):

- 26 -



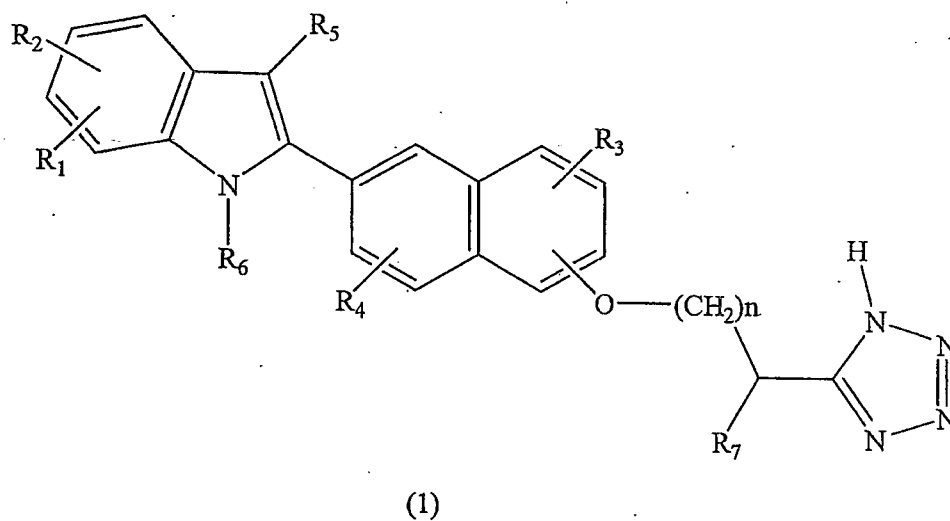
wherein

X is a leaving group;

R₇ is hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkylaryl of 7 to 20 carbon atoms, or aryl of 6 to 14 carbon atoms optionally substituted with 1 to 3 R₈ groups; and

n is an integer from 0 to 6;

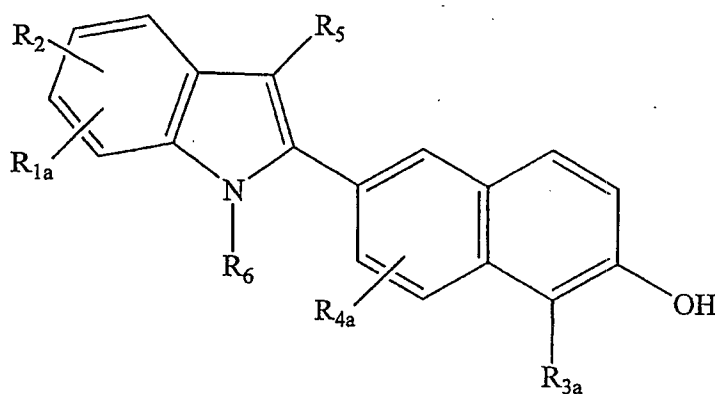
and an inorganic or organic base, to produce a compound of formula (1):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The process of claim 1 wherein X is a halogen or a sulfonate.

3. The process of claim 1 or 2 wherein the compound of formula (3) is 5-chloromethyl-1H-tetrazole (CMT).
4. The process of claim 3 further comprising reacting the 5-chloromethyl-1H-tetrazole (CMT) with 3,4-dihydro-3H-pyran (DHP) and pyridinium p-toluene sulfonate (PPTS) to produce tetrahydropyran (THP) protected 5-chloromethyl-1H-tetrazole (CMT) prior to reaction with the compound of formula (2).
5. The process of any one of claims 1 to 4 wherein the inorganic or organic base is an alkaline carbonate, an alkaline earth metal carbonate, an alkaline hydroxide, an alkaline earth metal hydroxide, an amine, a phosphine, or an anion exchange resin.
6. The process of claim 5 wherein the alkaline carbonate is lithium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, or sodium carbonate.
7. The process of any one of claims 1 to 6 wherein the compound of formula (2) is a compound of formula (2a):



(2a)

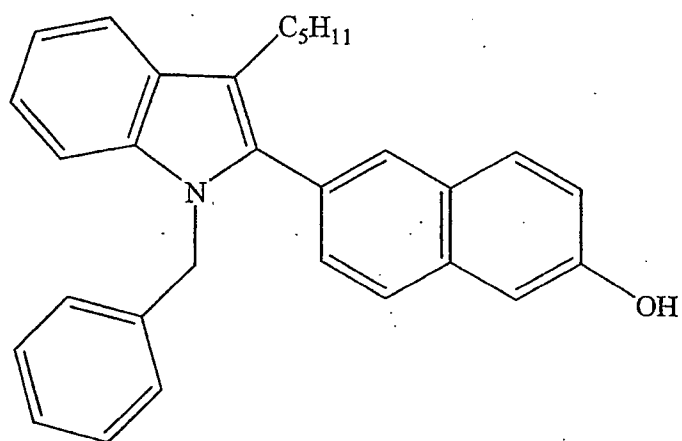
wherein

R_{1a}, R_{3a}, and R_{4a} are each, independently, hydrogen, alkyl of 1 to 3 carbon atoms, cycloalkyl of 3 to 5 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 4 carbon atoms, halogen, hydroxyl, aryl of 6 to 14 carbon atoms optionally substituted with 1 to 3 R₈ groups, perfluoroalkyl of 1 to 3 carbon

- 28 -

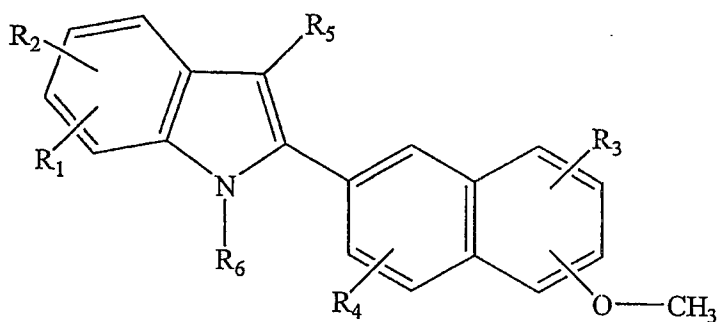
atoms, alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, amino, alkylamino of 1 to 3 carbon atoms, dialkylamino of 1 to 3 carbon atoms, or perfluoroalkoxy of 1 to 3 carbon atoms.

8. The process of claim 7 wherein the compound of formula (2a) is a compound of formula (2b):



(2b)

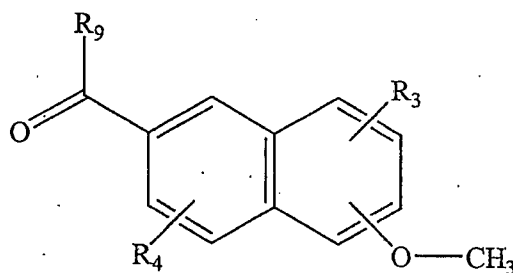
9. The process of any one of claims 1 to 8 further comprising reacting a compound of formula (4):



(4)

with an ether demethylating agent to produce a compound of formula (2).

10. The process of claim 9 wherein the ether demethylating agent is boron tribromide (BBr_3).
11. The process of claims 9 or 10 further comprising reacting a compound of formula (5):

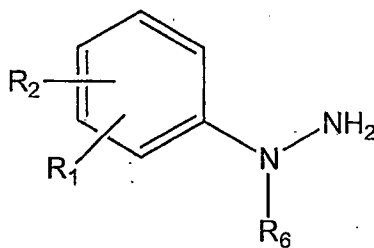


(5)

wherein

R_9 is $-\text{CH}_2-\text{R}_5$;

with a substituted hydrazine having the formula:

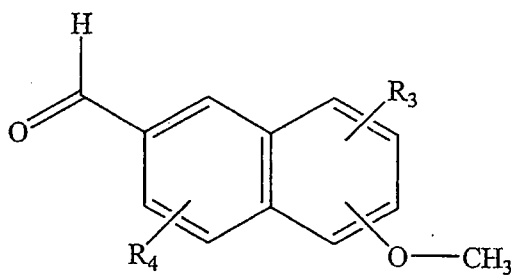


to produce a compound of formula (4).

12. The process of claim 11 wherein the substituted hydrazine is 1-benzyl-1-phenylhydrazine hydrochloride (BPH).
13. The process of claims 11 or 12 further comprising reacting a compound of formula (6):

- 30 -

page 54

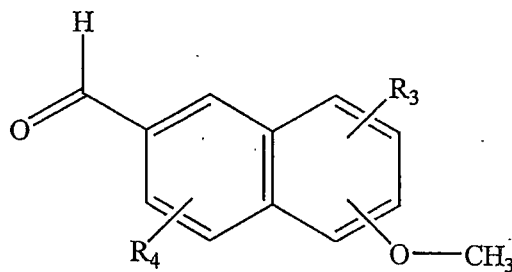


(6)

with an alkylmagnesium halide or an arylmagnesium halide having the formula R₉MgBr and further with a hydride acceptor to produce a compound of formula (5).

14. The process of claim 13 wherein the alkylmagnesium halide is hexylmagnesium bromide (HxMgBr).

15. The process of claims 11 or 12 further comprising reacting a compound of formula (6):



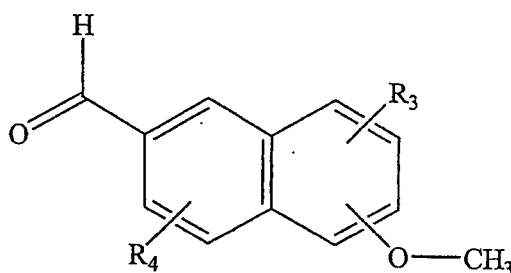
(6)

consecutively with an alkyllithium having the formula R₉Li, a magnesium salt, and a hydride acceptor to produce a compound of formula (5).

16. The process of claim 15 wherein the alkyllithium is hexyllithium.

17. The process of claims 15 or 16 wherein the magnesium salt is magnesium bromide, magnesium chloride, a magnesium sulfonate, or magnesium sulfate.

18. The process of any one of claims 13 to 17 wherein the hydride acceptor is an optionally substituted dialkylaminobenzaldehyde or an optionally substituted aminocycloalkanone.
19. The process of claim 18 wherein the hydride acceptor is 1-methyl-4-piperidone (MPP).
20. A process comprising reacting a compound of formula (6):



(6)

wherein

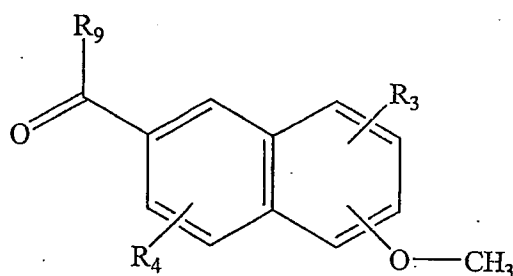
R_3 , and R_4 are each, independently, hydrogen, alkyl of 1 to 3 carbon atoms, cycloalkyl of 3 to 5 carbon atoms, $-\text{CH}_2\text{cycloalkyl}$ of 4 to 6 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 4 carbon atoms, halogen, hydroxyl, aryl of 6 to 14 carbon atoms optionally substituted with 1 to 3 R_8 groups, perfluoroalkyl of 1 to 3 carbon atoms, alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, amino, alkylamino of 1 to 3 carbon atoms, dialkylamino of 1 to 3 carbon atoms, or perfluoroalkoxy of 1 to 3 carbon atoms; and

R_8 is hydrogen, alkyl of 1 to 3 carbon atoms, cycloalkyl of 3 to 5 carbon atoms, $-\text{CH}_2\text{cycloalkyl}$ of 4 to 6 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 4 carbon atoms, halogen, hydroxy, perfluoroalkyl of 1 to 3 carbon atoms, alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, amino, alkylamino of 1 to 3 carbon atoms, dialkylamino of 1 to 3 carbon atoms, or perfluoroalkoxy of 1 to 3 carbon atoms;

with an alkylmagnesium halide or an arylmagnesium halide having the formula $R_9\text{MgBr}$ and further with a hydride acceptor to produce a compound of formula (5):

- 32 -

56



(5)

wherein

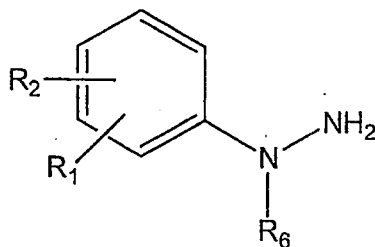
R_9 is $-\text{CH}_2-\text{R}_5$; or

reacting a compound of formula (6) consecutively with an alkyllithium having the formula R_9Li , a magnesium salt, and a hydride acceptor to produce a compound of formula (5).

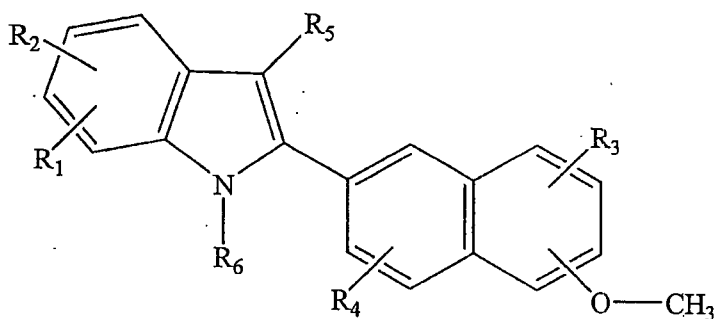
21. The process of claim 20 wherein the alkylmagnesium halide is hexylmagnesium bromide (HxMgBr).
22. The process of claim 20 wherein the alkyllithium is hexyllithium.
23. The process of claims 20 or 22 wherein the magnesium salt is magnesium bromide, magnesium chloride, a magnesium sulfonate, or magnesium sulfate.
24. The process of any one of claims 20 to 23 wherein the hydride acceptor is an optionally substituted dialkylaminobenzaldehyde or an optionally substituted aminocycloalkanone.
25. The process of claim 24 wherein the hydride acceptor is 1-methyl-4-piperidone (MPP).
26. The process of claim 20 wherein the compound of formula (5) is produced by a process comprising reacting a compound of formula (6) with an alkylmagnesium halide or an arylmagnesium halide having the formula R_9MgBr and further with a hydride acceptor.
27. The process of any one of claims 20 to 26 further comprising reacting a compound of formula (5) with a substituted hydrazine having the formula

- 33 -

0005



to produce a compound of formula (4):



(4)

wherein

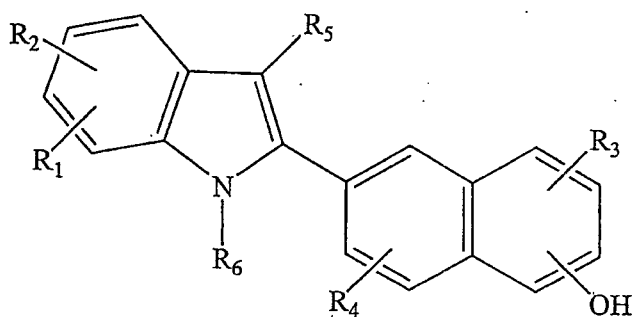
R_1 , and R_2 are each, independently, hydrogen, alkyl of 1 to 3 carbon atoms, cycloalkyl of 3 to 5 carbon atoms, $-CH_2$ cycloalkyl of 4 to 6 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 4 carbon atoms, halogen, hydroxyl, aryl of 6 to 14 carbon atoms optionally substituted with 1 to 3 R_8 groups, perfluoroalkyl of 1 to 3 carbon atoms, alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, amino, alkylamino of 1 to 3 carbon atoms, dialkylamino of 1 to 3 carbon atoms, or perfluoroalkoxy of 1 to 3 carbon atoms;

R_5 is hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, perfluoroalkyl of 1 to 6 carbon atoms, aryl of 6 to 14 carbon atoms optionally substituted with 1 to 3 R_8 groups, alkanoyl of 2 to 7 carbon atoms, or aroyl of 7 to 15 carbon atoms optionally substituted with 1 to 3 R_8 groups; and

R_6 is hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkylaryl of 8 to 20 carbon atoms, benzyl optionally substituted with 1 to 3 R_8 groups, alkanoyl of 2 to 7 carbon atoms, or aroyl of 7 to 15 carbon atoms optionally substituted with 1 to 3 R_8 groups.

28. The process of claim 27 wherein the substituted hydrazine is 1-benzyl-1-phenylhydrazine hydrochloride (BPH).

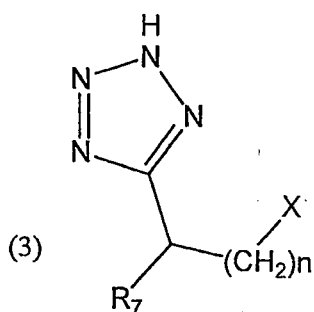
29. The process of claim 27 or 28 further comprising reacting a compound of formula (4) with an ether demethylating agent to produce a compound of formula (2):



(2)

30. The process of claim 29 wherein the ether demethylating agent is boron tribromide (BBr₃).

31. The process of claim 29 or 30 further comprising reacting a compound of formula (2) with a compound of formula (3):

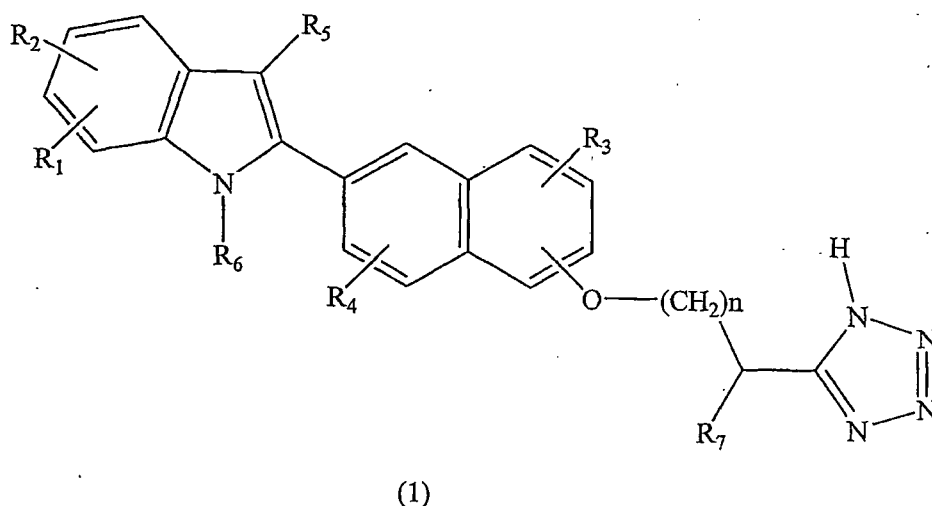


wherein

X is a leaving group; and

R_7 is hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkylaryl of 7 to 20 carbon atoms, or aryl of 6 to 14 carbon atoms optionally substituted with 1 to 3 R_8 groups;

and an inorganic or organic base to produce a compound of formula (1):

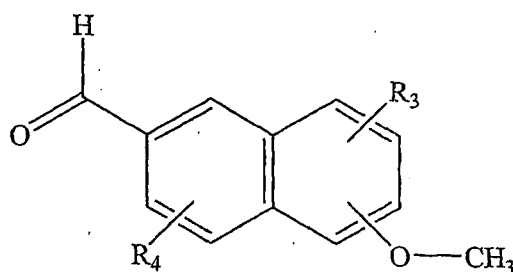


or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

32. The process of claim 31 wherein X is a halogen or a sulfonate.
33. The process of claim 31 or 32 wherein the compound of formula (3) is 5-chloromethyl-1H-tetrazole (CMT).
34. The process of claim 33 further comprising reacting the 5-chloromethyl-1H-tetrazole (CMT) with 3,4-dihydro-3H-pyran (DHP) and pyridinium p-toluene sulfonate (PPTS) to produce tetrahydropyran (THP) protected 5-chloromethyl-1H-tetrazole (CMT) prior to reaction with the compound of formula (2).
35. The process of any one of claims 31 to 34 wherein the inorganic or organic base is an alkaline carbonate, an alkaline earth metal carbonate, an alkaline hydroxide, an alkaline earth metal hydroxide, an amine, a phosphine, or an anion exchange resin.

36. The process of claim 35 wherein the alkaline carbonate is lithium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, or sodium carbonate.

37. A process comprising
 (a) reacting a compound of formula (6):



(6)

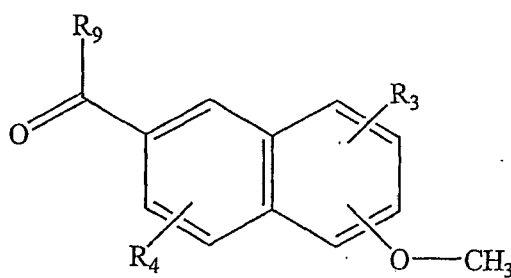
wherein

R_3 , and R_4 are each, independently, hydrogen, alkyl of 1 to 3 carbon atoms, cycloalkyl of 3 to 5 carbon atoms, $-\text{CH}_2\text{cycloalkyl}$ of 4 to 6 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 4 carbon atoms, halogen, hydroxyl, aryl of 6 to 14 carbon atoms optionally substituted with 1 to 3 R_8 groups, perfluoroalkyl of 1 to 3 carbon atoms, alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, amino, alkylamino of 1 to 3 carbon atoms, dialkylamino of 1 to 3 carbon atoms, or perfluoroalkoxy of 1 to 3 carbon atoms; and

R_8 is hydrogen, alkyl of 1 to 3 carbon atoms, cycloalkyl of 3 to 5 carbon atoms, $-\text{CH}_2\text{cycloalkyl}$ of 4 to 6 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 4 carbon atoms, halogen, hydroxy, perfluoroalkyl of 1 to 3 carbon atoms, alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, amino, alkylamino of 1 to 3 carbon atoms, dialkylamino of 1 to 3 carbon atoms, or perfluoroalkoxy of 1 to 3 carbon atoms;

with n-hexylmagnesium bromide (HxMgBr) and further with 1-methyl-4-piperidone (MPP) to produce a compound of formula (5):

- 37 -



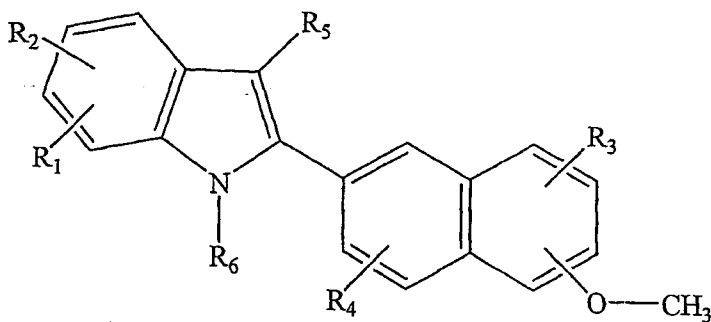
(5)

wherein

R₉ is n-hexyl; or

reacting a compound of formula (6) consecutively with n-hexyllithium, magnesium sulfate, and 1-methyl-4-piperidone (MPP) to produce a compound of formula (5) wherein R₉ is n-hexyl;

(b) reacting a compound of formula (5) wherein R₉ is n-hexyl with 1-benzyl-1-phenyl hydrazine hydrochloride (BPH) to produce a compound of formula (4):



(4)

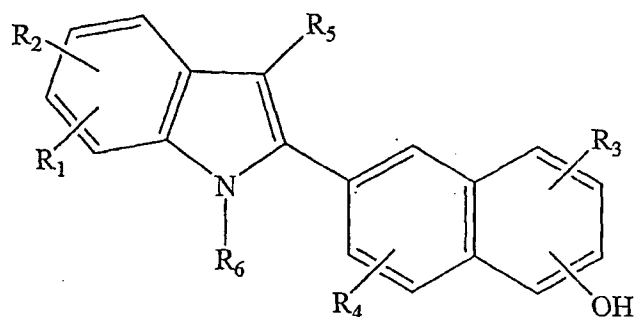
wherein

R₁ and R₂ are each hydrogen

R₅ is n-pentyl; and

R_6 is benzyl;

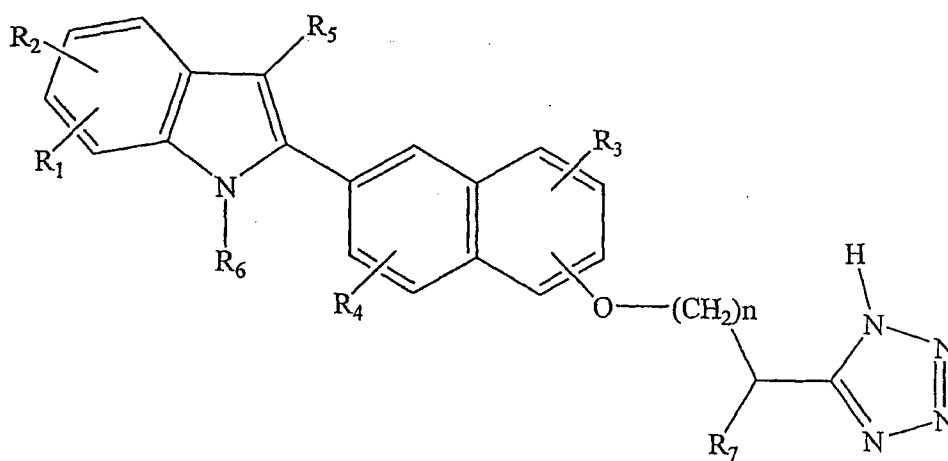
(c) reacting a compound of formula (4) with boron tribromide (BBr_3) to produce a compound of formula (2):



(2)

wherein R_1 , R_2 , R_5 and R_6 are as defined above; and

(d) reacting a compound of formula (2) with 5-chloromethyl-1H-tetrazole (CMT) and cesium carbonate to produce a compound of formula (1):



(1)

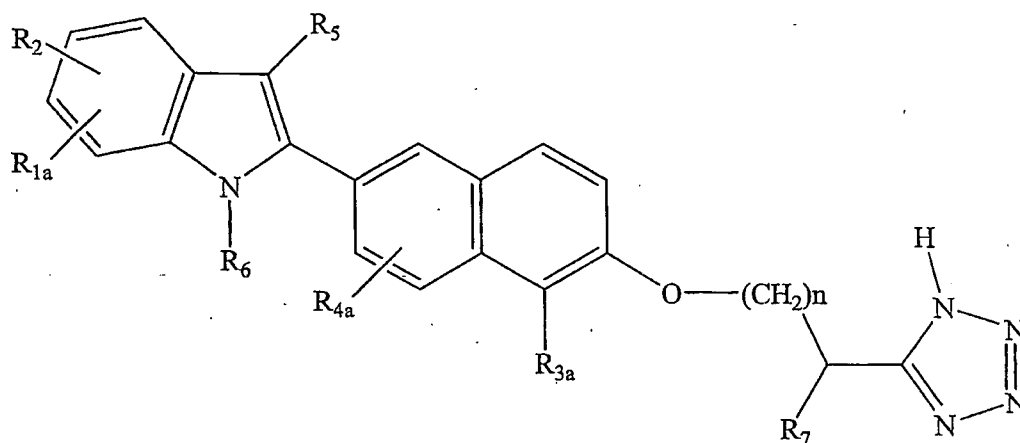
wherein R_1 , R_2 , R_5 and R_6 are as defined above, n is 0, and R_7 is hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

38. The process of claim 37 further comprising reacting the 5-chloromethyl-1H-tetrazole (CMT) with 3,4-dihydro-3H-pyran (DHP) and pyridinium p-toluene sulfonate (PPTS) to produce tetrahydropyran (THP) protected 5-chloromethyl-1H-tetrazole (CMT) prior to reaction with the compound of formula (2).

39. The process of claim 37 or 38 wherein the compound of formula (5) is produced by the process comprising reacting a compound of formula (6) with hexylmagnesium bromide (HxMgBr) and further with 1-methyl-4-piperidone (MPP).

40. The process of any one of claims 31 to 36 wherein the compound of formula (1) is a compound of formula (1a):

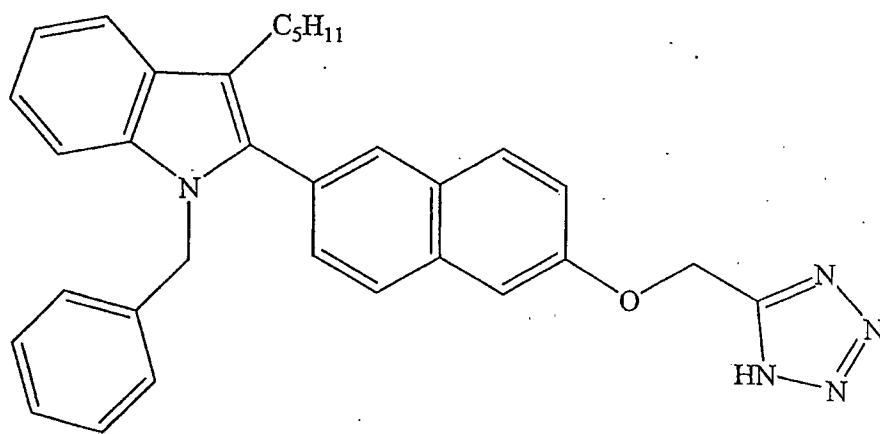


(1a)

wherein

R_{1a}, R_{3a}, and R_{4a} are each, independently, hydrogen, alkyl of 1 to 3 carbon atoms, cycloalkyl of 3 to 5 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 4 carbon atoms, halogen, hydroxyl, aryl of 6 to 14 carbon atoms optionally substituted with 1 to 3 R₈ groups, perfluoroalkyl of 1 to 3 carbon atoms, alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, amino, alkylamino of 1 to 3 carbon atoms, dialkylamino of 1 to 3 carbon atoms, or perfluoroalkoxy of 1 to 3 carbon atoms.

41. The process of claim 40 wherein the compound of formula (1a) is a compound of formula (1b):



(1b)

PROCESOS Y COMPUESTOS PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE NAFTILINDOL SUSTITUIDOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a procesos para la preparación de
5 derivados de naftilindol sustituidos que pueden usarse, por ejemplo, como
inhibidores del inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1) para tratar
trombosis venosa profunda, enfermedad cardíaca coronaria, fibrosis pulmonar y
otras afecciones provocadas por trastornos fibrinolíticos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

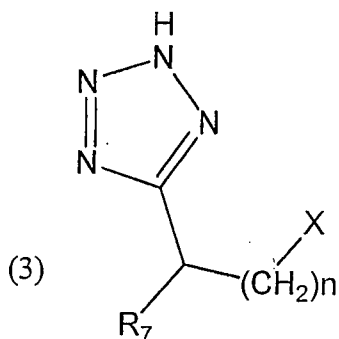
10 El inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1) es un componente
regulador principal del sistema plasminógeno-plasmina. PAI-1 es el inhibidor
fisiológico principal tanto del activador de plasminógeno de tipo tisular (tPA) como
del activador de plasminógeno de tipo uroquinasa (uPA). Los niveles plasmáticos
elevados de PAI-1 se han asociado con acontecimientos trombóticos como se
15 indica en experimentos animales (Krishnamurti, *Blood*, 69, 798 (1987); Reilly,
Arteriosclerosis and Thrombosis, 11, 1276 (1991); Carmeliet, *Journal of Clinical
Investigation*, 92, 2756 (1993)) y estudios clínicos (Rocha, *Fibrinolysis*, 8, 294,
1994; Aznar, *Haemostasis* 24, 243 (1994)). Los niveles elevados de PAI-1 también
se han implicado en enfermedades tales como el síndrome de ovario poliquístico
20 (Nordt, *Journal of clinical Endocrinology and Metabolism*, 85, 4, 1563 (2000)) y la
pérdida ósea inducida por la deficiencia de estrógenos (Daci, *Journal of Bone and
Mineral Research*, 15, 8, 1510 (2000)). Se ha descubierto que la neutralización por
anticuerpos de la actividad de PAI-1 promueve la trombolisis endógena y la
reperusión (Biemond, *Circulation*, 91, 1175 (1995); Levi, *Circulation* 85, 305,
25 (1992)). Por consiguiente, los agentes que inhiben PAI-1 tendrían utilidad en el
tratamiento, por ejemplo, de afecciones producidas por trastornos fibrinolíticos tales
como trombosis venosa profunda, enfermedad cardíaca coronaria, embolia
pulmonar y síndrome de ovario poliquístico. En la técnica existe la necesidad de
procesos para la preparación eficaz de inhibidores de PAI-1.

30 SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a procesos para la preparación de derivados de
naftilindol sustituidos que pueden usarse como inhibidores del inhibidor del
activador de plasminógeno-1 (PAI-1), así como a intermedios sintéticos útiles en
tales procesos.

35 En las realizaciones preferidas, la invención se refiere a procesos que

comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (3):



en la que

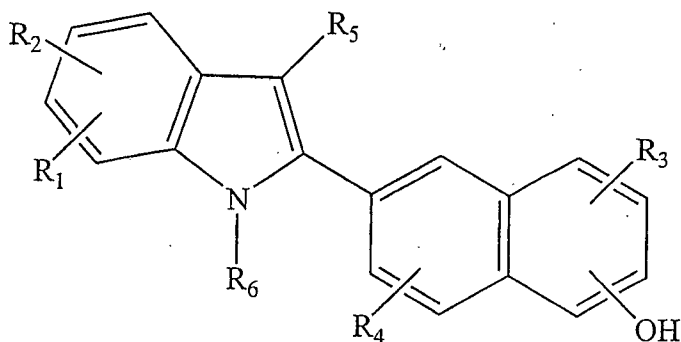
X es un grupo saliente;

- 5 R_7 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilarilo de 7 a 20 átomos de carbono o arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R_8 ;

- R_8 es hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, $-CH_2$ cicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, alcanoílo de 2 a 4 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, perfluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 3 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 3 átomos de carbono o perfluoroalcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono; y
- 10

n es un número entero de 0 a 6;

- 15 en presencia de una base inorgánica u orgánica, con un compuesto de fórmula (2):



(2)

en la que:

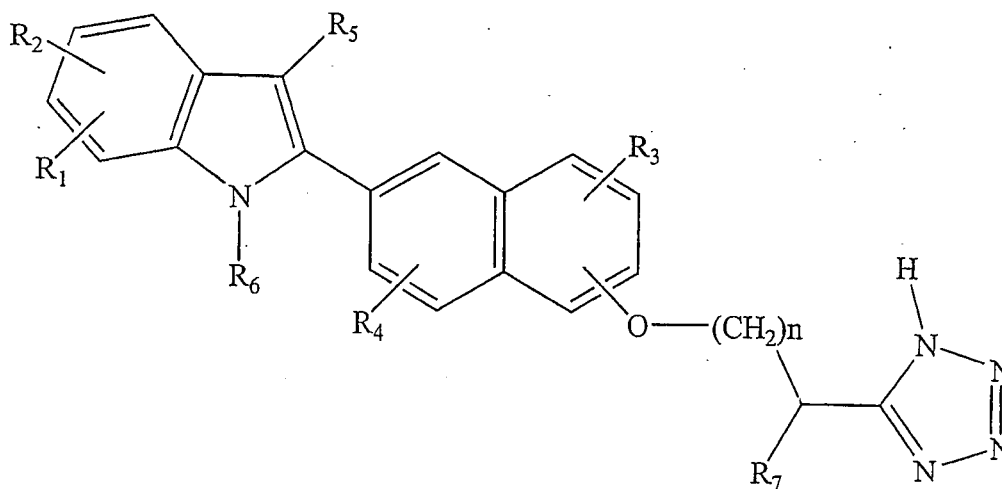
cada uno de R_1 , R_2 , R_3 y R_4 es, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, $-CH_2$ cicloalquilo de

4 a 6 átomos de carbono, alcanoílo de 2 a 4 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R_8 , perfluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 3 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 3 átomos de carbono o perfluoroalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;

R_5 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R_8 , alcanoílo de 2 a 7 átomos de carbono o aroílo de 7 a 15 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R_8 ; y

10 R_6 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilarilo de 8 a 20 átomos de carbono, bencilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R_8 , alcanoílo de 2 a 7 átomos de carbono o aroílo de 7 a 15 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R_8 ;

para producir compuestos de fórmula (1):

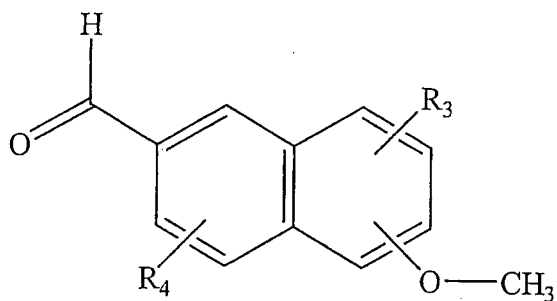


(1)

15

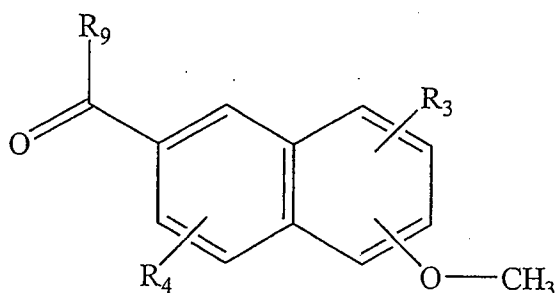
o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otras realizaciones de la invención se refieren a procesos que comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (6):



(6)

con un haluro de alquilmagnesio o un haluro de arilmagnesio que tiene la fórmula R_9MgBr y además con un aceptor de hidruro para producir un compuesto de fórmula (5):



(5)

5

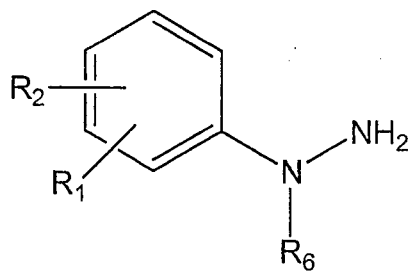
en la que

R_9 es $-CH_2-R_5$; y

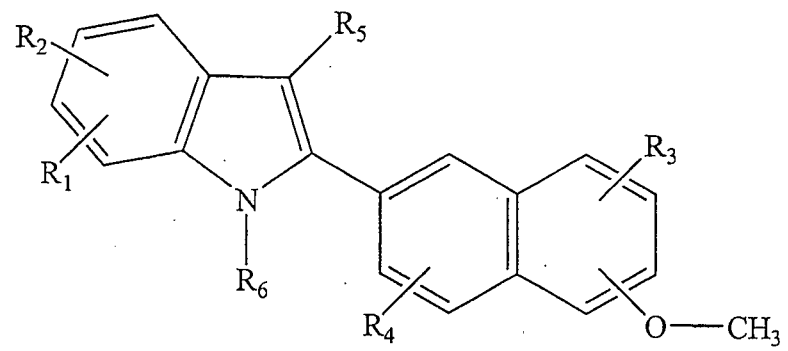
R_3 , R_4 y R_5 son como se han definido en este documento.

En las realizaciones preferidas, un compuesto de fórmula (6) se hace
10 reaccionar con bromuro de hexilmagnesio ($HxMgBr$) y además con 1-metil-4-
piperidona (MPP). Como alternativa, los compuestos de fórmula (5) pueden
producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (6) consecutivamente con
un alquil-litio que tiene la fórmula R_9Li , una sal de magnesio y un aceptor de hidruro.
Las realizaciones preferidas comprenden hacer reaccionar un compuesto de
15 fórmula (6) consecutivamente con hexillitio, sulfato de magnesio y 1-metil-4-
piperidona (MPP).

Los compuestos de fórmula (5), a su vez, pueden hacerse reaccionar con
una hidrazina sustituida que tiene la fórmula



para producir compuestos de fórmula (4):



(4)

en la que

5 R₁, R₂ y R₆ son como se han definido en este documento.

En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos de fórmula (4) se hacen reaccionar con un agente de desmetilación de éter para producir compuestos de fórmula (2) como se ha descrito anteriormente.

La presente invención también proporciona intermedios sintéticos y otros
10 compuestos implicados en los procesos anteriores, incluyendo compuestos de fórmulas (1), (2), (4), (5) y (6).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES ILUSTRATIVAS

Ciertos aspectos de la presente invención se refieren a procesos para la preparación de derivados de naftilindol sustituidos que pueden usarse como
15 inhibidores del inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-I). Los procesos preferidos de la invención incluyen una oxidación directa de Oppenauer sobre un alcóxido de magnesio, permitiendo que se produzca directamente una cetona a partir de un aldehído de partida. Otras realizaciones preferidas de la invención se refieren a procesos que incluyen una síntesis de indol de Fischer en la que se hace
20 reaccionar una N-aril-N-alkilhidrazina, en la que el sustituyente alquilo está

opcionalmente sustituido con un grupo arilo, con una cetona para producir directamente un N-bencilindol. La invención también incluye procesos que implican una escisión de éter metílico en la que un grupo metoxi se escinde con tribromuro de boro. Otras realizaciones de la invención se refieren a procesos que implican el
5 acoplamiento directo de metiltetrazol sustituido y protegido con naftol. En las realizaciones preferidas de la invención, el tetrazol está protegido con pirano.

El término "alquilo", como se usa en este documento, se refiere a una cadena de hidrocarburo alifática que tiene hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono y más preferiblemente de 1 a 3 átomos
10 de carbono. El término "alquilo" incluye, pero sin limitación, cadenas lineales y ramificadas tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neo-pentilo, n-hexilo e isohexilo.

El término "cicloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono por anillo, preferiblemente de 3 a 5 átomos de carbono por anillo. Los grupos cicloalquilo
15 pueden ser monocíclicos o bicíclicos, y preferiblemente son monocíclicos.

El término "arilo", como se usa en este documento, se refiere a un anillo carbocíclico, aromático, de 6 a 14 miembros. Los grupos arilo pueden ser monocíclicos o bicíclicos. Los grupos arilo monocíclicos tienen preferiblemente 6
20 miembros y los grupos arilo bicíclicos tienen preferiblemente 10 miembros. Los grupos arilo ejemplares incluyen fenilo y naftilo.

El término "perfluoroalquilo", como se usa en este documento, se refiere a una cadena de hidrocarburo alifático lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono y preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, en la que todos los hidrógenos están
25 reemplazados por flúor.

El término "alcanoílo", como se usa en este documento, se refiere al grupo $R-C(=O)-$ en el que R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, como se ha definido previamente.

El término "alcoxi", como se usa en este documento, se refiere al grupo $R-O-$ en el que R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, como se ha definido previamente.
30

El término "perfluoroalcoxi", como se usa en este documento, se refiere al grupo $R-O-$ en el que R es un grupo perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, como se ha definido previamente.

35 Los términos "alquilamino" y "dialquilamino", como se usan en este

documento, se refieren respectivamente a -NHR y -NRR_a, donde R y R_a se seleccionan independientemente entre un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, como se ha definido previamente.

5 El término "carboxi", como se usa en este documento, se refiere al grupo -COOH.

Los términos "halógeno" o "halo", como se usan en este documento, se refieren a cloro, bromo, flúor o yodo.

El término "alquilarilo", como se usa en este documento, se refiere al grupo
10 R-aril- en el que R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como se ha definido previamente, y aril es un grupo arilo de 6 a 14 átomos de carbono como se ha definido previamente.

El término "aróilo", como se usa en este documento, se refiere al grupo aril-C(O)-, donde aril es un grupo arilo de 6 a 14 átomos de carbono como se ha
15 definido previamente.

La expresión "metal alcalinotérreo", como se usa en este documento, se refiere a berilio, magnesio, calcio, estroncio, bario o radio.

Las expresiones "base inorgánica" y "base orgánica", como se usan en este documento, se refieren a compuestos que reaccionan con un ácido para formar una
20 sal; compuestos que producen iones de hidróxido en una solución acuosa (bases de Arrhenius); moléculas o iones que capturan iones de hidrógeno (bases de Bronsted-Lowry); y/o moléculas o iones que donan un par de electrones para formar un enlace químico (bases de Lewis).

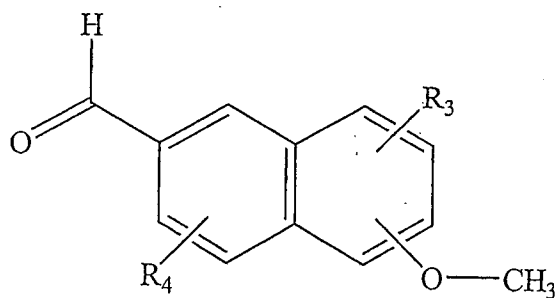
La expresión "aceptor de hidruro", como se usa en este documento, se refiere a una entidad química a la que puede transferirse un hidruro de un donador de hidruro. La expresión "donador de hidruro", como se usa en este documento, se refiere a una entidad química que puede transferir un hidruro a un aceptor de hidruro. Ciertos aceptores de hidruro contienen un grupo carbonilo. Los aceptores de hidruro incluyen, por ejemplo, ciclohexanona y benzaldehído. Los aceptores de
30 hidruro se describen, por ejemplo, en Byrne, B., *et al.*, *Tetrahedron Letters* 28: 769-72 (1987); Tanikawa, S., *et al.*, Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2002198411 (2002); y Ooi, T., *et al.*, *Organic Letters* 4: 2669-2672 (2002).

La expresión "agente de desmetilación de éter", como se usa en este documento, se refiere a una entidad química que puede escindir un éter metílico,
35 como se describe, por ejemplo, en Smith, M.B. y March, J., *Advanced Organic*

Chemistry, Wiley 5ª ed. 2001, págs. 496, 503, 520 y 528. Los agentes de desmetilación de éter incluyen, por ejemplo, BBr_3 , Me_3SiI , HBr concentrado y HI , N -metilaniluro sódico e iones de tiolato.

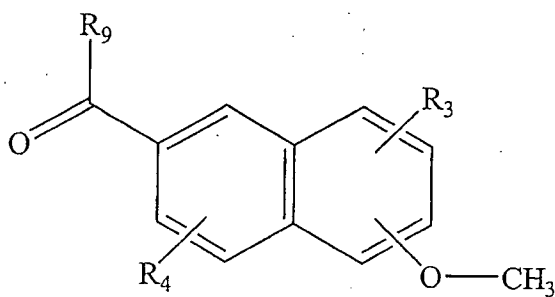
La expresión "grupo saliente", como se usa en este documento, se refiere a una entidad química que se desplaza fácilmente desde un metilenotetrazol por un nucleófilo. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero sin limitación, haluros, tales como, por ejemplo, Cl , Br e I ; y sulfonatos, tales como, por ejemplo, mesilato, tosilato y triflato.

Ciertas realizaciones de la invención se refieren a procesos que implican oxidación de Oppenauer. Los aspectos preferidos de la invención se refieren a oxidación de Oppenauer sobre un alcóxido de magnesio, permitiendo la producción de una cetona directamente a partir de un aldehído. Los procesos preferidos comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (6):



(6)

con un haluro de alquilmagnesio o un haluro de arilmagnesio que tiene la fórmula R_9MgBr , y además con un aceptor de hidruro, para producir un compuesto de fórmula (5):



(5)

En las realizaciones preferidas, el haluro de alquilmagnesio es haluro de

hexilmagnesio, haluro de metilmagnesio, haluro de isobutilmagnesio o haluro de bencilmagnesio. En las realizaciones particularmente preferidas, el haluro de alquilmagnesio es bromuro de hexilmagnesio (HxMgBr).

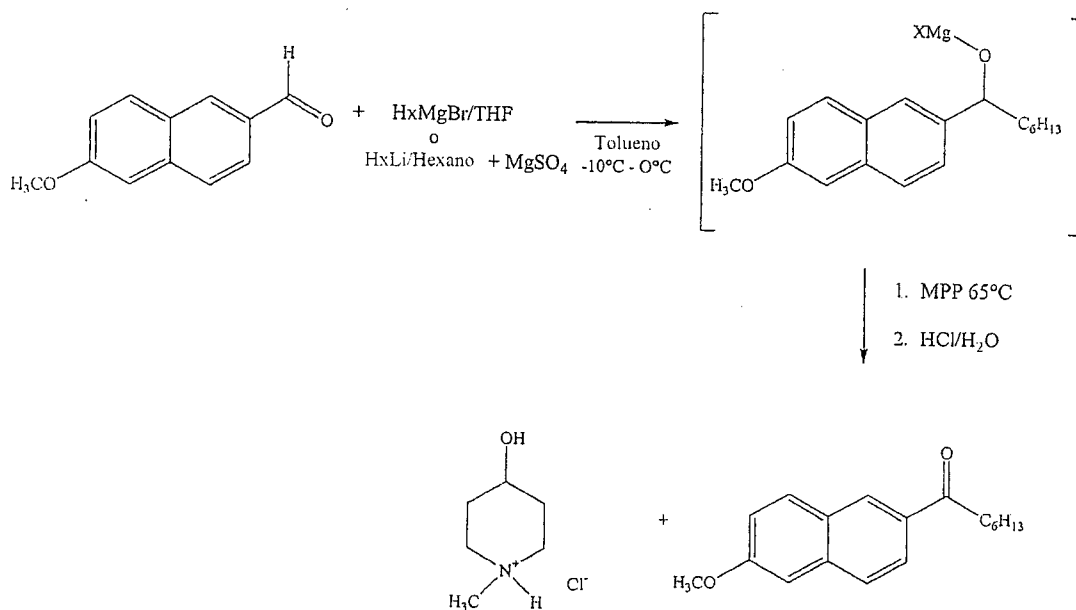
Los aceptores de hidruro preferidos incluyen dialquilaminobenzaldehídos 5 opcionalmente sustituidos y aminocicloalcanonas terciarias opcionalmente sustituidas. Los sustituyentes opcionales para los dialquilaminobenzaldehídos y aminocicloalcanonas terciarias incluyen, pero sin limitación, grupos de extracción de electrones tales como nitro, ciano, alcoxicarbonilo y alquilsulfonilo. En las realizaciones particularmente preferidas de la invención, el aceptor de hidruro es 1- 10 metil-4-piperidona (MPP). Otros aceptores de hidruro útiles en el proceso de la invención son familiares para los especialistas en la técnica.

Otros aspectos de la invención se refieren a procesos en los que un compuesto de fórmula (6) se hace reaccionar consecutivamente con un alquillitio que tiene la fórmula R_3Li , una sal de magnesio y un aceptor de hidruro para 15 producir un compuesto de fórmula (5). En los procesos preferidos, el alquillitio es hexillitio y la sal de magnesio es bromuro de magnesio, cloruro de magnesio, un sulfonato de magnesio o sulfato de magnesio.

Los procesos particularmente preferidos implican oxidación con alcóxido de magnesio, como se representa en el Esquema 1, a continuación.

20

Esquema 1



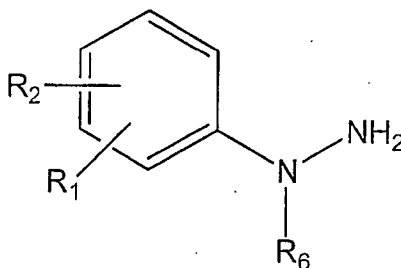
En general, una solución de 6-metoxi-2-naftaldehído en tolueno se añade a una solución de reactivo de Grignard a $0^{\circ}C$ seguido de la adición inmediata de 0,3

equivalentes de 1-metil-4-piperidona (MPP). La mezcla resultante se calienta a 65°C y se trata con 1,8 equivalentes de 1-metil-4-piperidona (MPP) durante cinco horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se inactiva con ácido clorhídrico al 10%. La capa acuosa se separa y el disolvente de la capa orgánica se intercambia por heptano para producir, después de la refrigeración a -15°C, del 80% al 90% de 1 -(6-metoxinaftalen-2-il)heptan-1-ona cristalina.

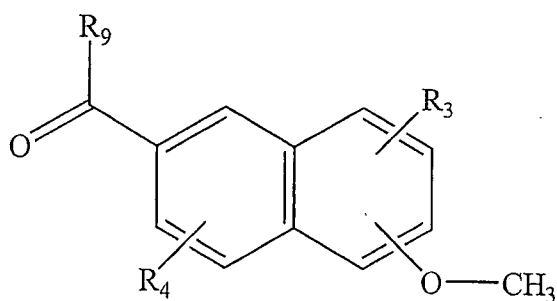
La reacción representada en el Esquema 1 puede realizarse usando disolventes alternativos, incluyendo hidrocarburos, tales como, por ejemplo, alcanos y cicloalcanos; hidrocarburos aromáticos, tales como, por ejemplo, xilenos, alquilbencenos y alquiltoluenos; éteres, tales como, por ejemplo, terc-butilmetiléter, glimes, furanos sustituidos y dioxanos; y amidas tales como, por ejemplo, DMF y NMP.

En aspectos adicionales de la invención, las temperaturas de reacción del proceso representado en el Esquema 1 son como mucho 10°C superiores o inferiores a las indicadas en la descripción proporcionada anteriormente, con la excepción de la adición de hexillitio, que típicamente no se realiza a temperaturas superiores a -5°C.

La invención también se refiere a procesos que incluyen una síntesis de indol de Fischer. Los procesos preferidos incluyen una reacción de síntesis de indol de Fischer en la que una hidrazina sustituida que tiene la fórmula:

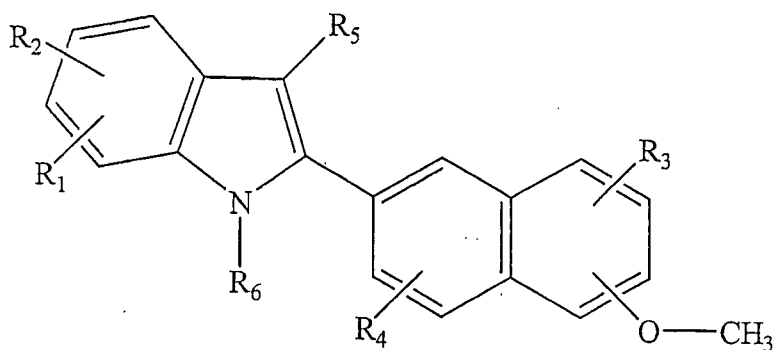


se hace reaccionar con una cetona para producir directamente un indol. Los procesos particularmente preferidos comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (5):



(5)

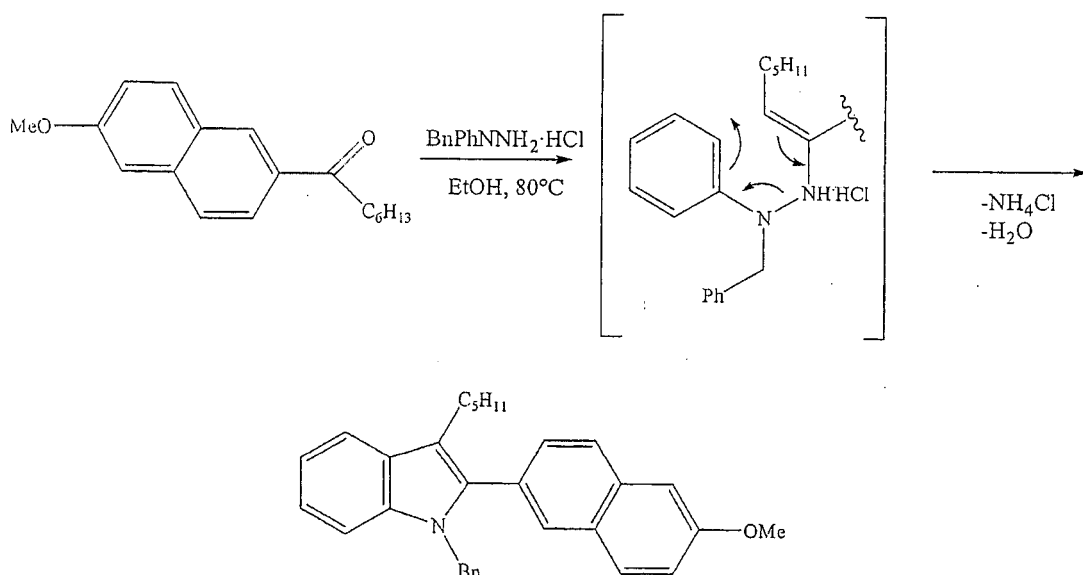
con una hidrazina como se describe en este documento para producir un compuesto de fórmula (4):



(4)

- 5 En ciertos aspectos de la invención, la hidrazina es clorhidrato de 1-bencil-1-fenilhidrazina (BPH), 1-metil-1-fenilhidrazina o 1-difenilmetil-1-(4-metoxifenil)hidrazina. En las realizaciones particularmente preferidas, la hidrazina es clorhidrato de 1-bencil-1-fenilhidrazina (BPH). Los procesos particularmente preferidos son aquellos que implican la reacción representada en el siguiente
- 10 Esquema 2.

Esquema 2

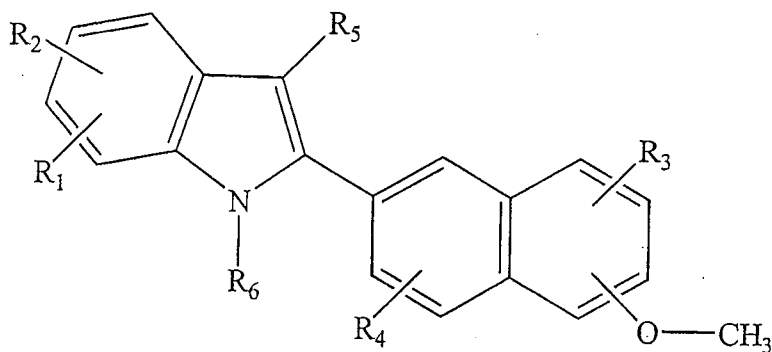


En general, una suspensión de cantidades equimolares de 1-(6-metoxinaftalen-2-il)heptan-1-ona y clorhidrato de N-bencil-N-fenilhidrazina (BPH) en etanol se calienta a reflujo durante cinco horas. A la suspensión se le añaden dos porciones de 0,1 equivalentes de BPH en etanol en intervalos de una hora. Como alternativa, a la mezcla de reacción se le añade continuamente la solución de BPH en etanol. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante una hora, se diluye con heptano y se trata con agua a 45°C. Las fases orgánica y acuosa se separan y la fase orgánica se lava con agua y se enfría a 10°C para iniciar la cristalización. Después de la refrigeración a -15°C, se obtiene el 80%-85% de 1-bencil-2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3-pentil-1H-indol cristalino.

La reacción representada en el Esquema 2 puede realizarse usando disolventes alternativos, incluyendo alcoholes tales como, por ejemplo, propanol-1 y propanol-2; nitrilos, tales como, por ejemplo, acetonitrilo y propionitrilo; e hidrocarburos aromáticos, tales como, por ejemplo, xilenos, alquilbencenos y alquiltoluenos.

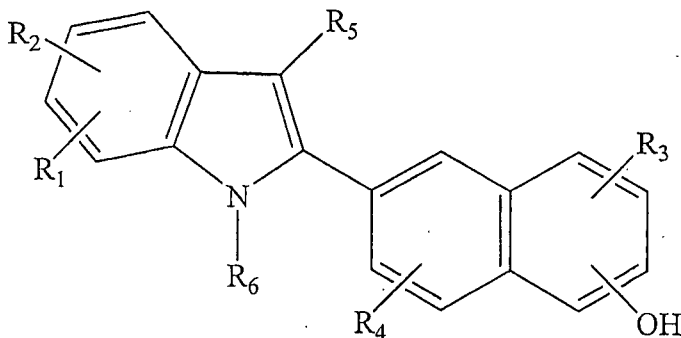
En otras realizaciones de la invención, la temperatura de reacción en el proceso representado en el Esquema 2 es como mucho 30°C superior al indicado en la descripción proporcionada anteriormente.

La invención también incluye procesos que implican escisión de éter metílico. Los procesos preferidos son aquellos en los que un grupo metoxi se escinde con tribromuro de boro. Los procesos preferidos comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (4):



(4)

con un agente de desmetilación de éter para producir un compuesto de fórmula (2):

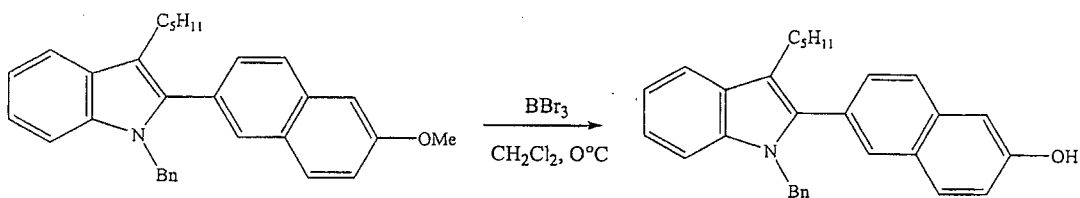


(2)

En los procesos preferidos, el agente de desmetilación de éter es tribromuro de boro (BBr_3). Los especialistas en la técnica están familiarizados con agentes adicionales adecuados para la desmetilación de éteres metílicos.

Los procesos particularmente preferidos implican escisión de éter metílico, como se representa a continuación en el Esquema 3.

Esquema 3



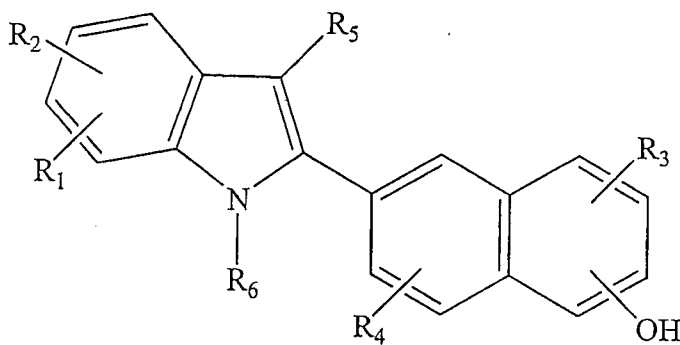
10

En tales procesos, en general, una solución de 1-bencil-2-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-pentil-1H-indol en cloruro de metileno se trata con 0,75 equivalentes

de tribromuro de boro en cloruro de metileno a 0°C, la mezcla resultante se calienta lentamente a 25°C y la reacción se interrumpe con una solución al 5% de hidróxido sódico en agua. Las capas orgánica y acuosa se separan y la capa orgánica se reemplaza por tolueno. A la solución se le añade heptano y el producto se cristaliza a 0°C para producir del 85% al 90% de 6-(1-bencil-3-pentil-1H-indol-2-il)-naftalen-2-ol.

La reacción representada en el Esquema 3 puede realizarse usando disolventes alternativos, incluyendo hidrocarburos clorados, tales como, por ejemplo, 1,2-dicloroetano; e hidrocarburos aromáticos, tales como, por ejemplo, xilenos, alquilbencenos y alquiltoluenos. La temperatura de reacción del proceso representado en el Esquema 3 puede ser como mucho de 10°C a 50°C superior o inferior a la indicada en la descripción proporcionada anteriormente, dependiendo del disolvente particular usado en la reacción.

La invención se refiere adicionalmente a procesos que incluyen el acoplamiento de metiltetrazol sustituido con un naftol sustituido. Los procesos preferidos son aquellos en los que el metiltetrazol sustituido se acopla directamente con el naftol y el tetrazol se protege. En las realizaciones particularmente preferidas, el tetrazol se protege con pirano. En las realizaciones preferidas, un compuesto de fórmula (2):

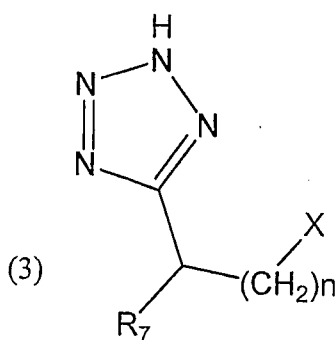


(2)

20

en la que

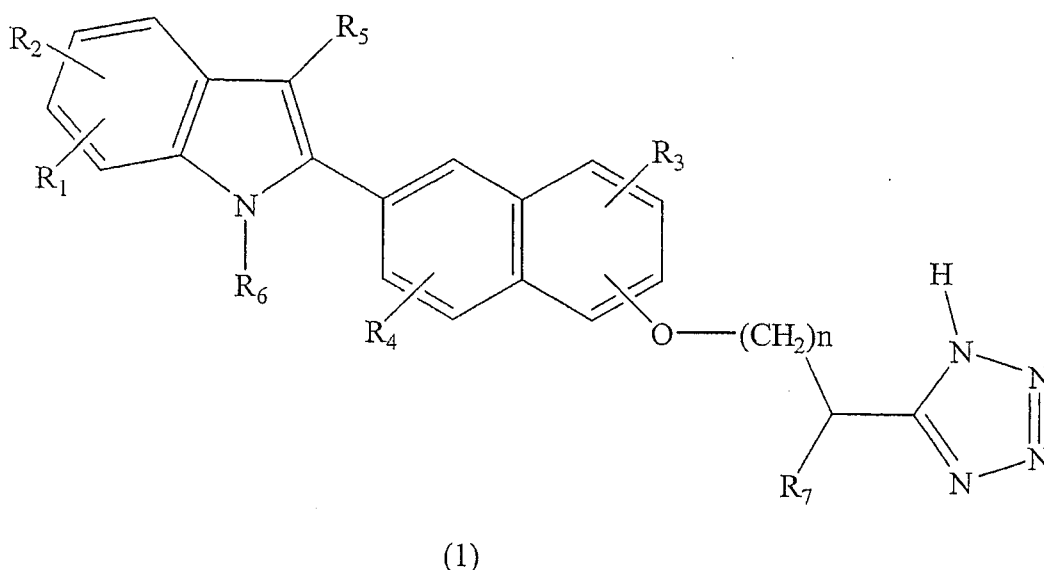
R₁-R₆ son como se han definido en este documento;
se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (3):



en la que

X es un grupo saliente y R_7 y n son como se han definido en este documento;

5 y una base inorgánica u orgánica para producir un compuesto de fórmula (1):



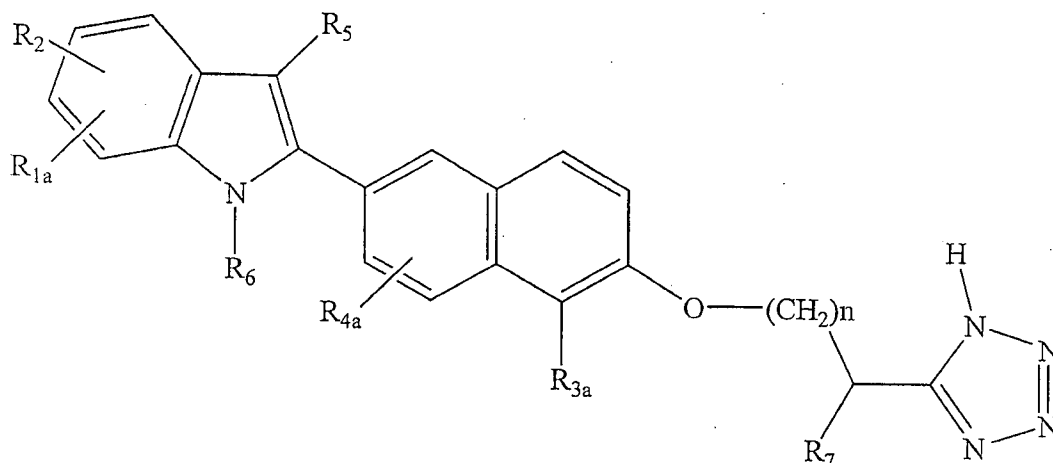
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En las realizaciones preferidas, el grupo saliente es un halógeno o un sulfonato. En los procesos particularmente preferidos, el grupo saliente es cloro y el compuesto de fórmula (3) es 5-clorometil-1H-tetrazol (CMT). En ciertos aspectos de la invención, el 5-clorometil-1H-tetrazol (CMT) se protege, por ejemplo, con un dihidropirano. Esto puede realizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar 5-clorometil-1H-tetrazol (CMT) con 3,4-dihidro-3H-pirano (DHP) y p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) para producir 5-clorometil-1H-tetrazol (CMT) protegido con tetrahidropirano (THP).

En ciertos procesos, la base inorgánica u orgánica es un carbonato alcalino, un carbonato de metal alcalinotérreo, un hidróxido alcalino, un hidróxido de metal alcalinotérreo, una amina, una fosfina o una resina de intercambio iónico. En las

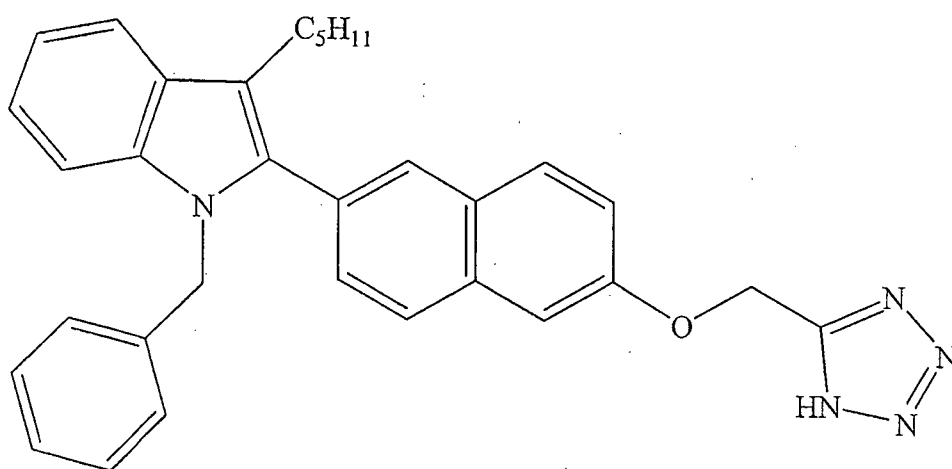
realizaciones particularmente preferidas de la invención, la base inorgánica u orgánica es un carbonato alcalino tal como, por ejemplo, carbonato de litio, carbonato potásico, carbonato de cesio o carbonato sódico.

En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula (1) es un compuesto de fórmula (1a):



(1a)

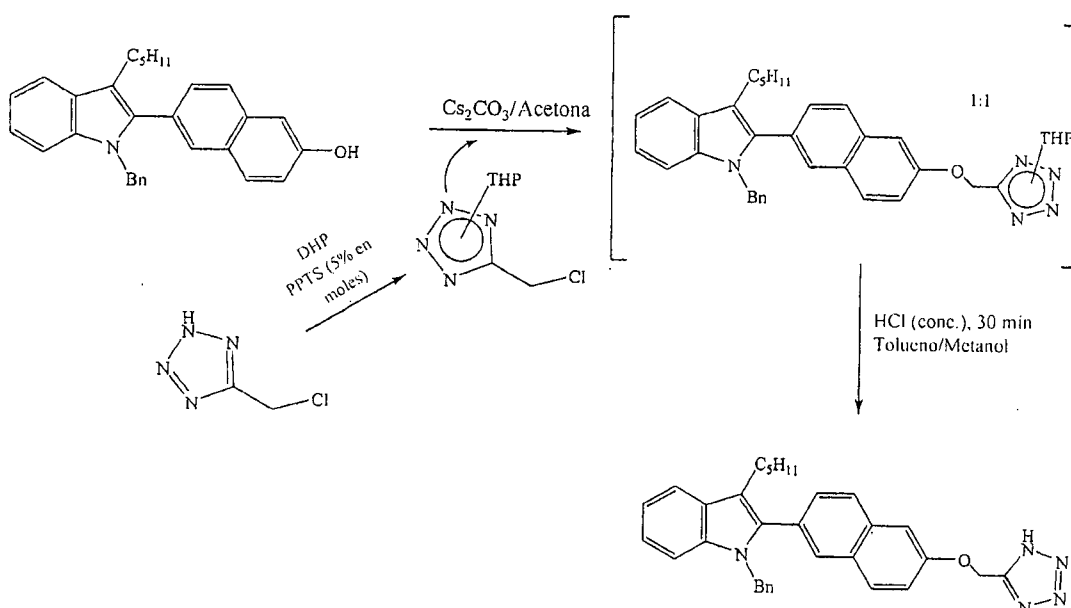
Los compuestos preferidos de fórmula (1a) son los de fórmula (1b):



(1b)

Los procesos particularmente preferidos de acuerdo con la invención implican el acoplamiento de clorometiltetrazol con un naftol sustituido, como se representa a continuación en el Esquema 4.

Esquema 4



Preferiblemente, se añade 6-(1-bencil-3-pentil-1H-indol-2-il)-naftalen-2-il cristalino a una solución de 5-clorometil-1H-tetrazol (CMT) protegido con tetrahidropirano (THP) en acetona. Después, a la mezcla se le añade carbonato de cesio a 0°C y la suspensión se calienta a la temperatura de reflujo durante cuatro horas. La acetona se intercambia por tolueno y la suspensión resultante se inactiva con ácido clorhídrico y se lava con agua. La solución se trata con ácido clorhídrico concentrado y metanol a 20°C. A la solución se le añade tolueno, seguido de agua. Las capas acuosa y orgánica se separan y la capa orgánica se lava con agua. La cristalización a 20°C proporciona 70% de 1-bencil-3-pentil-2-[6-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)-naftalen-2-il]-1H-indol.

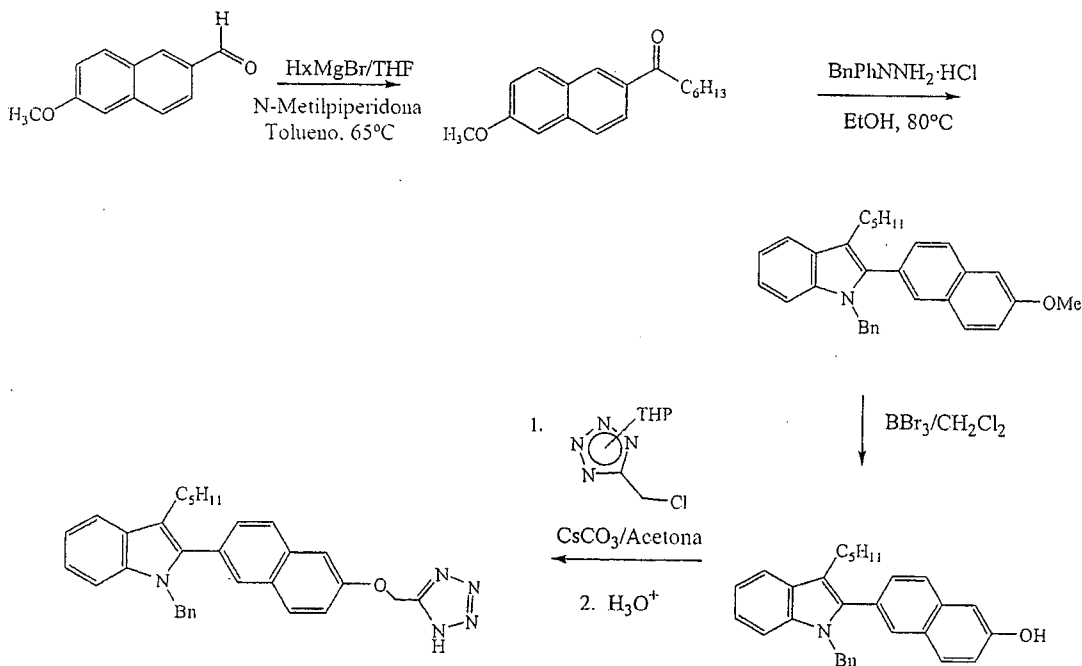
En ciertas realizaciones de la invención, el 1-bencil-3-pentil-2-[6-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)-naftalen-2-il]-1H-indol se recristaliza, preferiblemente con acetato de etilo y heptano. En las realizaciones particularmente preferidas, el 1-bencil-3-pentil-2-[6-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)-naftalen-2-il]-1H-indol se recristaliza disolviendo el compuesto en acetato de etilo y añadiendo heptano para iniciar la cristalización. Después, se añade más heptano y la suspensión se agita y después se filtra. La torta resultante se lava con una mezcla de acetato de etilo y heptano y se seca.

En un aspecto, la invención proporciona procesos multi-etapa para la preparación de derivados de naftilindol sustituidos que pueden usarse como inhibidores del inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1). Tales procesos comprenden una o más de las etapas anteriores para convertir un compuesto de

fórmula (6) en un compuesto de fórmula (5), convertir un compuesto de fórmula (5) en un compuesto de fórmula (4), convertir un compuesto de fórmula (4) en un compuesto de fórmula (2) y convertir un compuesto de fórmula (2) en un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

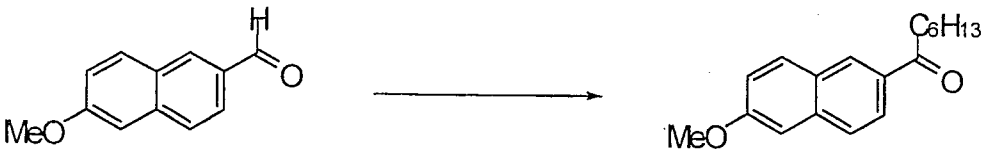
- 5 Un proceso particularmente preferido para preparar derivados de naftilindol sustituidos que pueden usarse como inhibidores del inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1) se representa a continuación en el Esquema 5.

Esquema 5



- 10 Los siguientes ejemplos son ilustrativos de ciertas realizaciones de la invención y no deben considerarse como limitaciones del alcance de la invención.

Ejemplo 1: Preparación de 1-(6-metoxinaftalen-2-il)heptan-1-ona usando bromuro de hexilmagnesio



15

Una solución 2,0 M de bromuro de hexilmagnesio en THF (31 ml, 62 mmol) se enfrió a 0°C. A la solución de bromuro de hexilmagnesio enfriada previamente se le añadió una solución de 2-metoxi-6-naftaldehído (10,0 g, 53,7 mmoles) en tolueno (71 ml) en una atmósfera inerte durante 10 minutos, mientras se mantenía la

temperatura de la solución en el intervalo de -2°C a +2°C. La solución se agitó durante 20 min a 0°C, se trató con 1-metil-4-piperidona (MPP, 1,34 g, 11,8 mmoles, 0,22 equiv. molares) y se calentó a 65°C. Se añadió más MPP (103 g, 91,3 mmoles, 1,70 equiv. molares) a 65°C durante 11 horas a la velocidad general de 0,15 equiv. molares/h (9,1 g/h). La solución resultante se enfrió y se añadió ácido clorhídrico al 10% (88,1 g, 0,242 moles) a una velocidad suficiente como para mantener la temperatura por debajo de 30°C. La emulsión se agitó durante 10 minutos más, las capas se separaron y la capa acuosa se retiró (pH 1). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio (4 g), se filtró y se concentró al vacío para producir 14,2 g (98%) de un sólido amarillo claro como el compuesto del título con una pureza de HPLC ar. del 97,8%.

Ejemplo 2: Preparación de 1-(6-Metoxi-naftalen-2-il)heptan-1-ona usando hexillitio



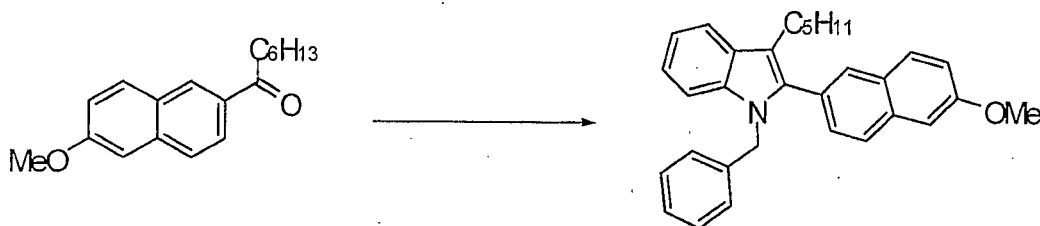
Una solución 2,3 M de hexillitio en hexano (0,29 l, 0,67 moles) se enfrió a -15°C. A la solución de hexillitio enfriada previamente se le añadió una solución de 2-metoxi-6-naftaldehído (104 g, 0,559 moles) en tolueno (0,60 l) en una atmósfera inerte durante 1,5 horas, mientras se mantenía la temperatura en el intervalo de -10°C a -15°C. A la solución brumosa parda resultante se le añadió sulfato de magnesio (78,0 g, 0,644 moles), llevando la temperatura hasta -5°C. Después de 15 minutos, a la solución se le añadió MPP (14,0 g, 0,124 moles, 0,22 equiv. molares) durante un periodo de menos de dos minutos, lo que cambió el color de la solución de pardo a amarillo claro y aumentó la temperatura de la solución hasta 4°C. La suspensión se calentó a 65°C y se añadió más MPP (119 g, 1,05 moles, 1,88 equiv. molares) durante 6,5 horas a la velocidad general de 0,29 equiv. molares/h (18,3 g/h). La mezcla se enfrió y se añadió ácido clorhídrico al 10% (900 g, 2,47 moles) a una velocidad suficiente como para mantener la temperatura por debajo de 30°C. Durante la adición de HCl, la mezcla de reacción se aclaró, se formó una fase viscosa en el fondo de la solución y las dos fases se volvieron de color rojo. Cuando se añadió aproximadamente la mitad del ácido, el color de la solución cambió a amarillo brillante (capa acuosa a pH 6). Cuando se añadió todo el ácido, la mezcla

se convirtió en una emulsión homogénea. La emulsión se agitó durante 30 minutos más, las capas se separaron y la capa del fondo se drenó (pH 1). La capa superior se lavó con agua (0,3 kg), la capa acuosa del fondo se separó (pH 3) y la solución residual se concentró al vacío hasta alcanzar un volumen de 0,3 l. A la solución

5 resultante se le añadió octano (1,07 l), mientras se mantenía la temperatura de la solución a 60°C y la mezcla se concentró al vacío hasta alcanzar un volumen de 0,75 l. La solución se enfrió a -3°C (la cristalización comienza a aprox. 40°C) y se agitó durante 30 minutos a esa temperatura. La suspensión amarilla clara resultante se filtró, se secó en una corriente de nitrógeno sobre un filtro durante 30 minutos y

10 los sólidos se pusieron al vacío a 50°C/50 mm de Hg, lo que proporcionó 117 g (77,5%) del compuesto del título en forma de un material cristalino amarillo claro con una pureza de HPLC ar. del 97,9%.

Ejemplo 3: Preparación de 1-Bencil-2-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-pentil-1H-indol



15 Se disolvió 1-(6-metoxi-naftalen-2-il)heptan-1-ona (0,176 kg, 0,651 moles) en etanol anhidro (1,56 l), se añadió clorhidrato de 1-bencil-1-fenilhidrazina (BPH, 0,168 kg, 0,716 moles), se añadió una solución acuosa al 37% de ácido clorhídrico (1,2 g, 12,2 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 7 horas. A

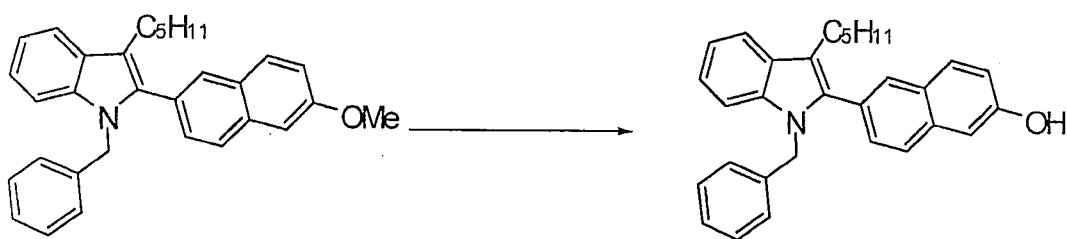
20 la mezcla se le añadieron dos porciones de BPH (8,4 g, 71,6 mmoles cada una) a intervalos de una hora a 70°C. La temperatura de la mezcla volvió a la temperatura de reflujo después de la primera adición de BPH. El calentamiento se finalizó, la mezcla de reacción se diluyó con heptano (1,65 l) seguido de agua (0,62 kg) y la mezcla se agitó durante 30 minutos mientras se mantenía la temperatura a 45°C.

25 La adición de heptano dio como resultado la precipitación de sólidos a partir de la fase orgánica homogénea, mientras que la adición de agua llevó la mezcla a un estado bifásico con una proporción aproximada entre las capas de 1:1. La capa del fondo se drenó (pH 1) y la capa superior se lavó con agua (0,26 kg) mientras se agitaba la mezcla durante 30 minutos. La capa del fondo se drenó de nuevo (pH 3)

30 y la capa superior se enfrió a 12°C en el reactor. Todas las operaciones posteriores a la etapa de inactivación se realizaron a 45°C para evitar la cristalización

prematura del producto. Se extrajeron del reactor aproximadamente 10 gramos de la solución enfriada, se sometieron a cristalización a baja temperatura y se devolvieron a la solución enfriada en forma de una suspensión seminal. La mezcla se mantuvo a 12°C durante 30 minutos, se enfrió a -10°C durante dos horas y se agitó a esa temperatura durante 30 minutos. La suspensión se filtró, los sólidos se secaron en una corriente de nitrógeno sobre un filtro durante 30 minutos y los sólidos se pusieron al vacío a 50°C/50 mm de Hg para producir 221 g (78%) del compuesto del título en forma de perlas de color amarillo claro con una pureza de HPLC ar. del 99,45%.

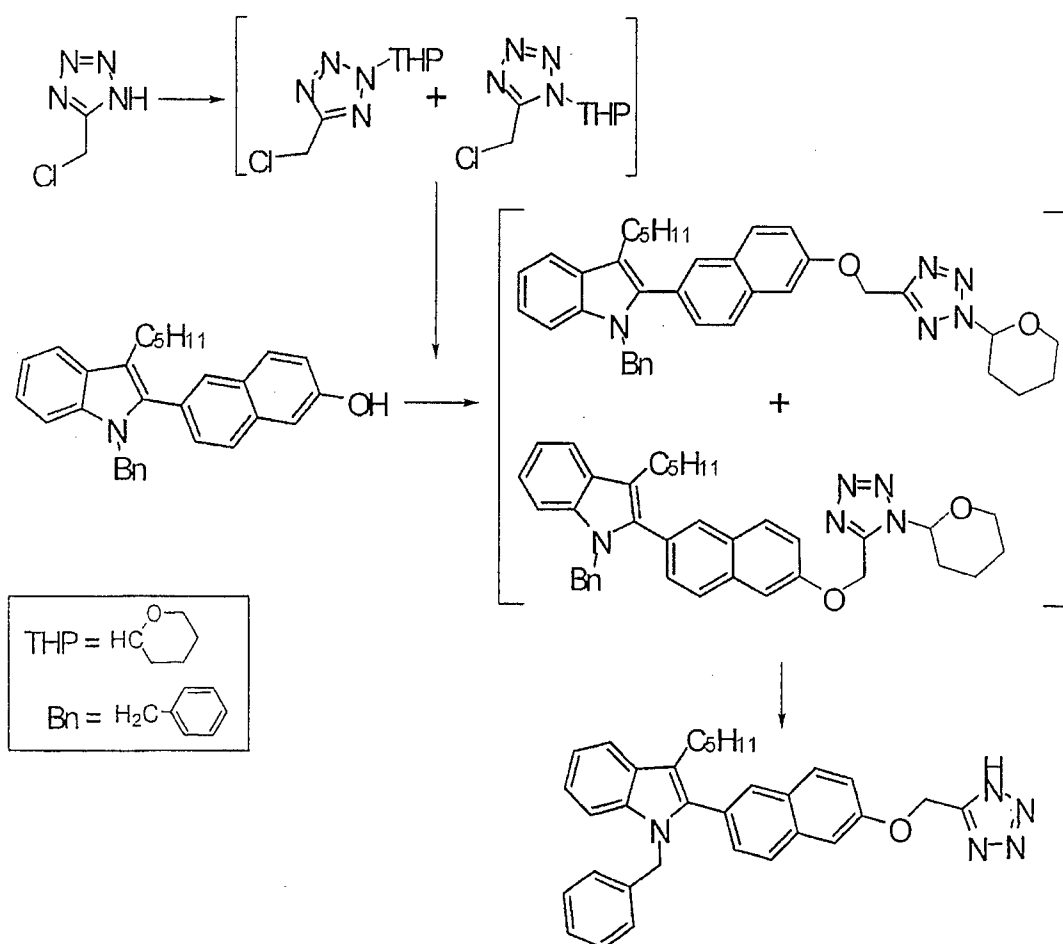
Ejemplo 4: Preparación de 1-bencil-2-(6-hidroxinaftalen-2-il)-3-pentil-1H-indol



Se disolvió 1-bencil-2-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-pentil-1H-indol (210,0 g, 0,484 mol) en cloruro de metileno (620 ml), la solución se enfrió a 0°C y a la solución se le añadió tribromuro de boro 1,0 M en cloruro de metileno (363 ml, 0,363 mol) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante doce horas de 20°C a 25°C, momento en el que el análisis por HPLC indicó que no estaba presente el material de partida. La solución se enfrió a 0°C - 10°C y a la solución se le añadió una solución acuosa al 5% de hidróxido sódico (462 ml, 0,605 mol) durante 30 minutos. La mezcla se agitó durante 30 minutos y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso al 15% (170 ml) y se pasó a través de una capa de gel de sílice (210 g). La capa se lavó con dos porciones de 250 ml de cloruro de metileno. El filtrado combinado se concentró por destilación atmosférica hasta alcanzar un volumen de 500 ml, se añadió tolueno (260 ml) y la destilación se reanudó hasta que el volumen alcanzó 500 ml. La temperatura aumentó hasta 75°C - 80°C durante la destilación. Después, se añadió heptano (1040 ml) mientras se mantenía la temperatura. La mezcla se enfrió a 55°C durante 50 min. Se extrajeron del reactor aproximadamente 10 gramos de la solución, se sometieron a cristalización a una baja temperatura y se devolvieron a la solución en forma de una suspensión seminal a 55°C. La cristalización comenzó a

43°C - 45°C. La suspensión se enfrió a 0°C - 5°C y se agitó a esa temperatura durante dos horas. El sólido se filtró, se lavó con 500 ml de heptano y se secó a 50°C/50 torr durante 24 horas para producir 166,0 g (rendimiento del 81,7%) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino con una pureza de HPLC ar. del 99,89%.

Ejemplo 5: Preparación de 1-Bencil-3-pentil-2-[6-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)naftalen-2-il]-1H-indol



Se añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (0,16 kg, 0,64 mol) a una solución de 5-clorometil-1H-tetrazol (2,37 kg, 20,0 mol) y 3,4-dihidro-3H-pirano (2,83 kg, 33,6 mol) en acetona (20 l) y la solución resultante se calentó a 45°C durante 3 horas. Se añadió más 3,4-dihidro-3H-pirano (1,46 kg, 17,4 mol) y el calentamiento se continuó durante 2 horas. Se añadió 1-bencil-2-(6-hidroxinaftalen-2-il)-3-pentil-1H-indol (7,0 kg, 16,7 mol) y la solución se agitó a 17°C. Después, se añadió carbonato de cesio (6,77 kg, 20,8 mol). La temperatura de la suspensión se ajustó a 60°C y el calentamiento se continuó durante 3 horas, momento en el que el análisis por HPLC

mostró una conversión del 100%. Se añadió tolueno (55 l) y la acetona se retiró por destilación atmosférica. La mezcla se calentó a 100°C para proporcionar 35 l de volumen residual. Después de enfriar el residuo a 20°C, se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 N (28,6 l), la mezcla se agitó durante 30 minutos y las capas se separaron. La capa orgánica superior se trató con una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (8,3 kg, 84,2 mol) y metanol (28 l) a 20°C durante 30 minutos, el tiempo necesario para completar la hidrólisis, seguido de dilución con tolueno (58 l). Se añadió una solución 1 N de hidróxido sódico (35 l), que cambió el pH a 4. Las capas se separaron y la capa orgánica superior se lavó con una solución al 17% de cloruro sódico (35 l) a 40°C. La capa de tolueno se enfrió lentamente a -3°C (la cristalización comienza a 21°C) mientras se agitaba durante 1 hora. Después, la suspensión se filtró y la torta se lavó con tolueno frío (-3°C, 40 l) para producir, después del secado, 6,4 kg (rendimiento del 76,4%) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino con una pureza de HPLC ar. del 99,26%.

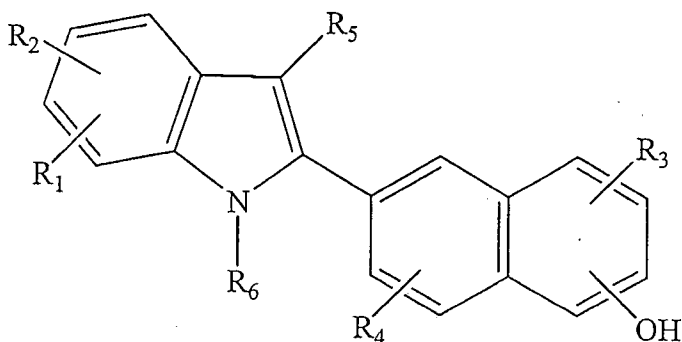
Ejemplo 6: Re-cristalización de 1-Bencil-3-pentil-2-[6-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)naftalen-2-il]-1H-indol

Se disolvió 1-bencil-3-pentil-2-[6-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)naftalen-2-il]-1H-indol bruto (6,4 kg) en acetato de etilo (22 l) a 38°C, la solución se enfrió a 22°C y la solución se pasó a través de un cartucho de filtro de 10 µm. A la solución resultante se le añadió heptano (20 l) a 23°C para iniciar la cristalización. Tan pronto como comenzó la cristalización, se añadió más heptano (28 l); la suspensión se agitó durante 19 horas y después la suspensión se filtró en un filtro Nutsche. La torta se lavó con una mezcla de acetato de etilo (6,4 l) y heptano (13,2 l) y se secó en el filtro usando una corriente de nitrógeno durante 18 horas, para proporcionar 4,4 kg (68,8%) del API del título con una pureza de HPLC ar. del 99,76%, 0,019% de heptano residual y ninguna cantidad detectable de acetato de etilo o tolueno.

La descripción completa de cada patente, solicitud de patente y publicación citada o descrita en este documento se incorpora en este documento como referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2):



(2)

- 5 en la que:

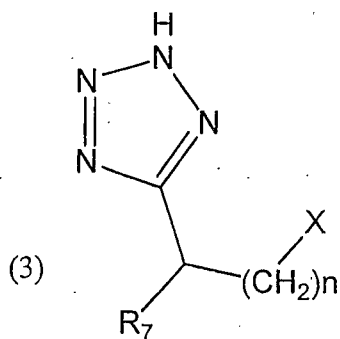
cada uno de R₁, R₂, R₃ y R₄ es, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, -CH₂cicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, alcanoílo de 2 a 4 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R₈, perfluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 3 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 3 átomos de carbono o perfluoroalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;

R₅ es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R₈, alcanoílo de 2 a 7 átomos de carbono o aroílo de 7 a 15 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R₈;

R₆ es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilarilo de 8 a 20 átomos de carbono, bencilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R₈, alcanoílo de 2 a 7 átomos de carbono o aroílo de 7 a 15 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R₈; y

R₈ es hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, -CH₂cicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, alcanoílo de 2 a 4 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, perfluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 3 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 3 átomos de carbono o perfluoroalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;

con un compuesto de fórmula (3):



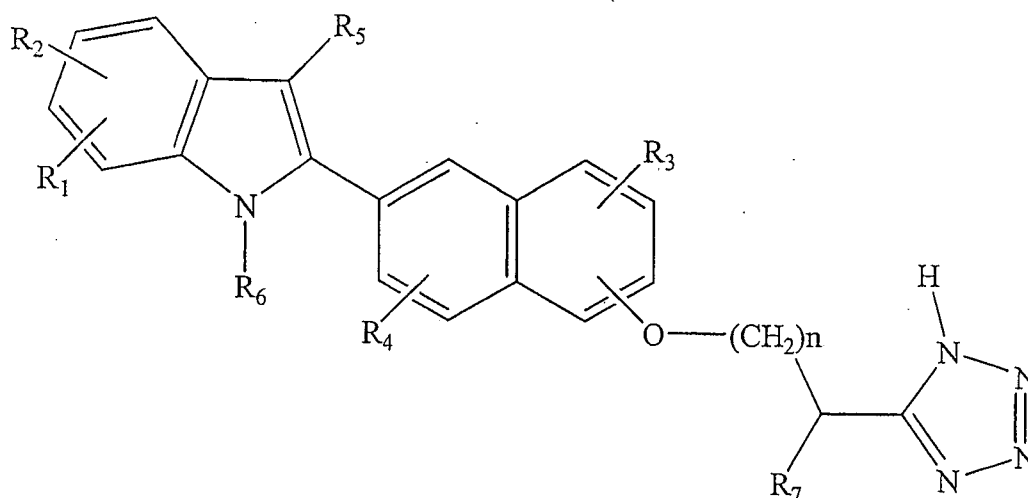
en la que

X es un grupo saliente;

5 R_7 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilarilo de 7 a 20 átomos de carbono o arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R_8 ; y

n es un número entero de 0 a 6;

y una base inorgánica u orgánica, para producir un compuesto de fórmula (1):



(1)

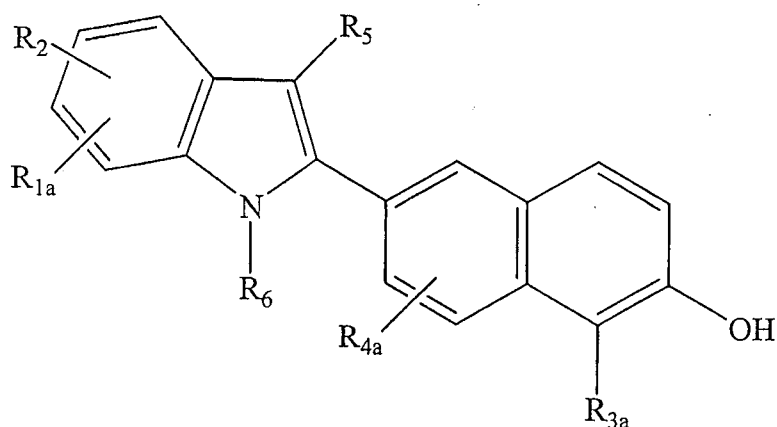
10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El proceso de la reivindicación 1, en el que X es un halógeno o un sulfonato.

15 3. El proceso de la reivindicación 1 ó 2, en el que el compuesto de fórmula (3) es 5-clorometil-1H-tetrazol (CMT).

4. El proceso de la reivindicación 3 que comprende adicionalmente hacer reaccionar el 5-clorometil-1H-tetrazol (CMT) con 3,4-dihidro-3H-pirano (DHP) y p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) para producir 5-clorometil-1H-tetrazol (CMT) protegido con tetrahidropirano (THP) antes de la reacción con el compuesto de fórmula (2).
5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la base inorgánica u orgánica es un carbonato alcalino, un carbonato de metal alcalinotérreo, un hidróxido alcalino, un hidróxido de metal alcalinotérreo, una amina, una fosfina o una resina de intercambio iónico.
6. El proceso de la reivindicación 5, en el que el carbonato alcalino es carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o carbonato de sodio.
7. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto de fórmula (2) es un compuesto de fórmula (2a):

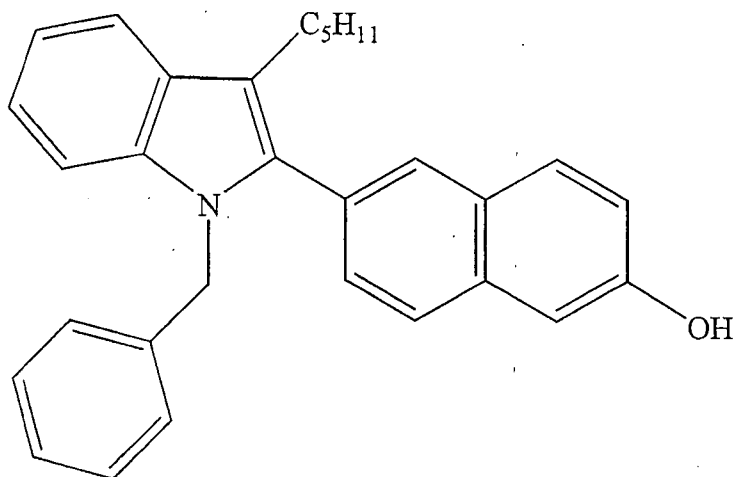


(2a)

en la que

- cada uno de R_{1a}, R_{3a} y R_{4a} es, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, alcanilo de 2 a 4 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R₈, perfluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 3 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 3 átomos de carbono o perfluoroalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono.

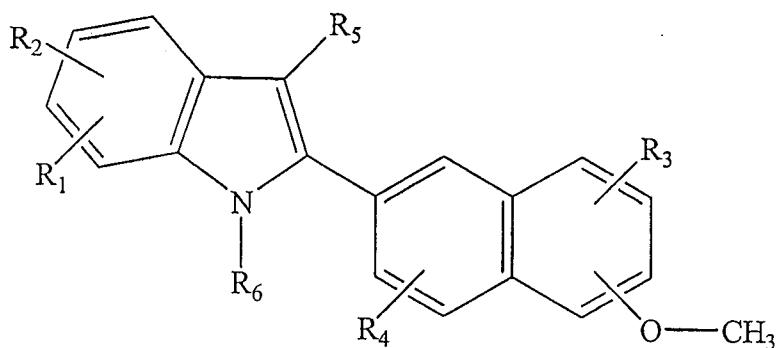
8. El proceso de la reivindicación 7, en el que el compuesto de fórmula (2a) es un compuesto de fórmula (2b):



(2b)

5

9. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que comprende adicionalmente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (4):



(4)

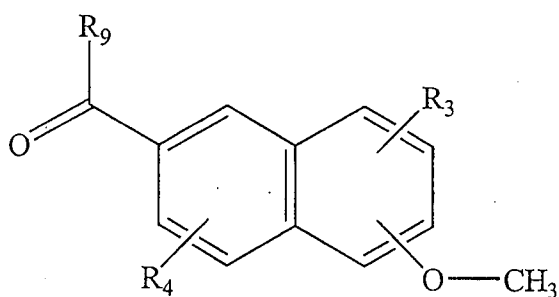
con un agente de desmetilación de éter para producir un compuesto de fórmula (2).

10

10. El proceso de la reivindicación 9, en el que el agente de desmetilación de éter es tribromuro de boro (BBr₃).

11. El proceso de las reivindicaciones 9 ó 10 que comprende adicionalmente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (5):

15

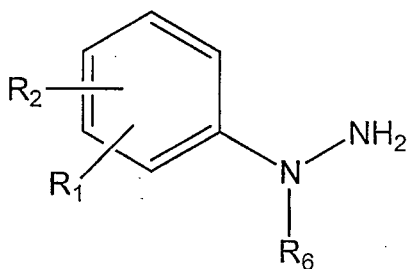


(5)

en la que

R_9 es $-\text{CH}_2-\text{R}_5$;

con una hidrazina sustituida que tiene la fórmula:



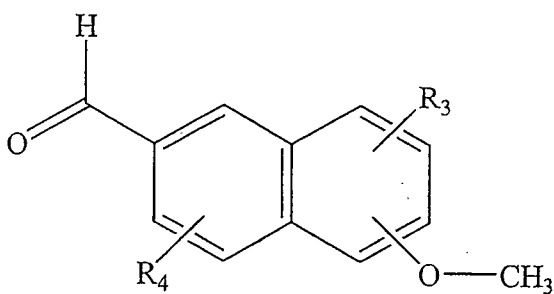
5

para producir un compuesto de fórmula (4).

12. El proceso de la reivindicación 11, en el que la hidrazina sustituida es clorhidrato de 1-bencil-1-fenilhidrazina (BPH).

10

13. El proceso de las reivindicaciones 11 ó 12 que comprende adicionalmente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (6):

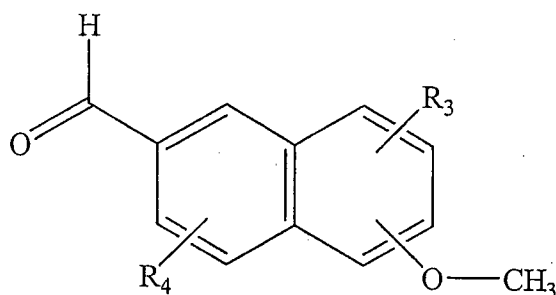


(6)

con un haluro de alquilmagnesio o un haluro de arilmagnesio que tiene la fórmula R_9MgBr y además con un aceptor de hidruro para producir un compuesto de fórmula (5).

5 14. El proceso de la reivindicación 13, en el que el haluro de alquilmagnesio es bromuro de hexilmagnesio ($HxMgBr$).

15. El proceso de las reivindicaciones 11 ó 12 que comprende adicionalmente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (6):



(6)

10

consecutivamente con un alquillitio que tiene la fórmula $RgLi$, una sal de magnesio y un aceptor de hidruro para producir un compuesto de fórmula (5).

16. El proceso de la reivindicación 15, en el que el alquillitio es hexillitio.

15

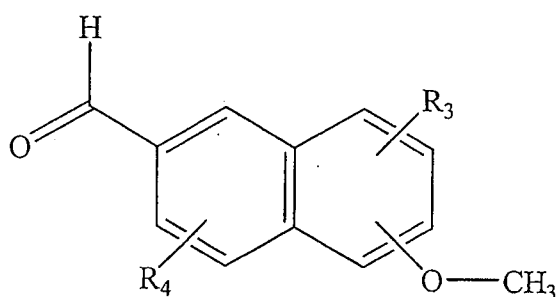
17. El proceso de las reivindicaciones 15 ó 16, en el que la sal de magnesio es bromuro de magnesio, cloruro de magnesio, un sulfonato de magnesio o sulfato de magnesio.

20 18. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, en el que el aceptor de hidruro es un dialquilaminobenzaldehído opcionalmente sustituido o una aminocicloalcanona opcionalmente sustituida.

19. El proceso de la reivindicación 18, en el que el aceptor de hidruro es 1-metil-4-piperidona (MPP).

25

20. Un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (6):



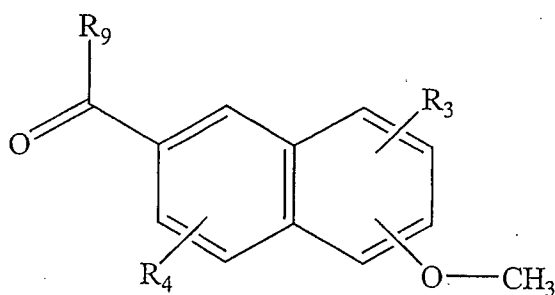
(6)

en la que

cada uno de R_3 y R_4 es, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, $-\text{CH}_2\text{cicloalquilo}$ de 4 a 6 átomos de carbono, alcanoilo de 2 a 4 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R_8 , perfluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 3 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 3 átomos de carbono, o perfluoroalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono; y

R_8 es hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, $-\text{CH}_2\text{cicloalquilo}$ de 4 a 6 átomos de carbono, alcanoilo de 2 a 4 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, perfluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 3 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 3 átomos de carbono o perfluoroalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;

con un haluro de alquilmagnesio o un haluro de arilmagnesio que tiene la fórmula $R_9\text{MgBr}$ y además con un aceptor de hidrógeno para producir un compuesto de fórmula (5):



(5)

en la que

R_9 es $-\text{CH}_2-\text{R}_5$; o

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (6) consecutivamente con un alquillitio que tiene la fórmula RgLi , una sal de magnesio y un aceptor de hidrógeno para
5 producir un compuesto de fórmula (5).

21. El proceso de la reivindicación 20, en el que el haluro de alquilmagnesio es bromuro de hexilmagnesio (HxMgBr).

10 22. El proceso de la reivindicación 20, en el que el alquillitio es hexillitio.

23. El proceso de las reivindicaciones 20 ó 22, en el que la sal de magnesio es bromuro de magnesio, cloruro de magnesio, un sulfonato de magnesio o sulfato de magnesio.

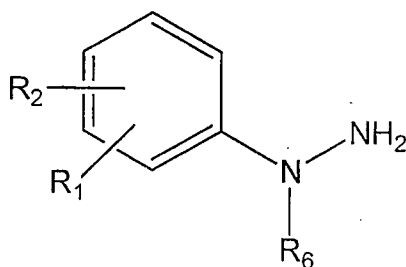
15

24. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, en el que el aceptor de hidruro es un dialquilaminobenzaldehído opcionalmente sustituido o una aminocicloalcanona opcionalmente sustituida.

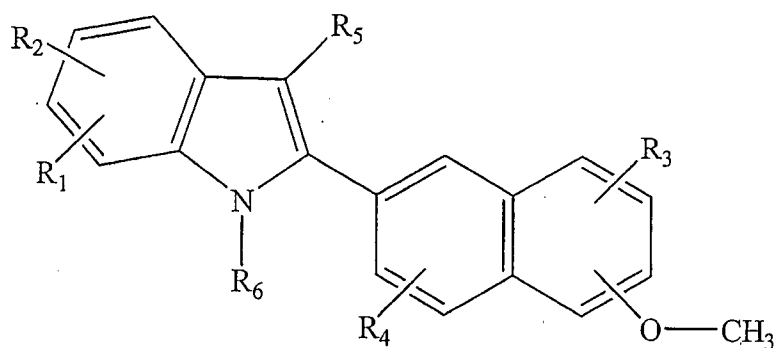
20 25. El proceso de la reivindicación 24, en el que el aceptor de hidruro es 1-metil-4-piperidona (MPP).

26. El proceso de la reivindicación 20, en el que el compuesto de fórmula (5) se produce mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de
25 fórmula (6) con un haluro de alquilmagnesio o un haluro de arilmagnesio que tiene la fórmula R_9MgBr y además con un aceptor de hidruro.

27. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 26 que comprende adicionalmente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (5) con una
30 hidrazina sustituida que tiene la fórmula



para producir un compuesto de fórmula (4):



(4)

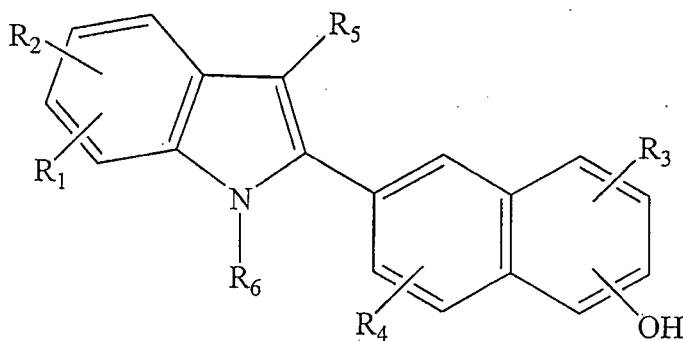
en la que

5 cada uno de R_1 y R_2 es, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, $-CH_2$ cicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, alcanoílo de 2 a 4 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R_8 , perfluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono,
10 amino, alquilamino de 1 a 3 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 3 átomos de carbono o perfluoroalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;

R_5 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R_8 , alcanoílo de 2 a 7 átomos de carbono o aroílo de 7 a 15
15 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R_8 ; y

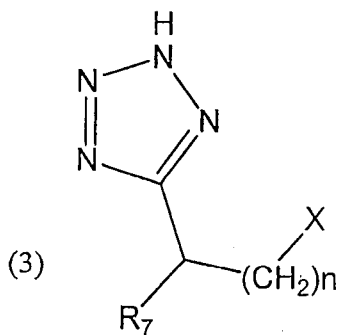
R_6 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilarilo de 8 a 20 átomos de carbono, bencilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R_8 , alcanoílo de 2 a 7 átomos de carbono o aroílo de 7 a 15 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R_8 .

28. El proceso de la reivindicación 27, en el que la hidrazina sustituida es clorhidrato de 1-bencil-1-fenilhidrazina (BPH).
29. El proceso de la reivindicación 27 ó 28 que comprende adicionalmente
5 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (4) con un agente de desmetilación de éter para producir un compuesto de fórmula (2):



(2)

30. El proceso de la reivindicación 29, en el que el agente de desmetilación de
10 éter es tribromuro de boro (BBr_3).
31. El proceso de la reivindicación 29 ó 30 que comprende adicionalmente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2) con un compuesto de fórmula (3):

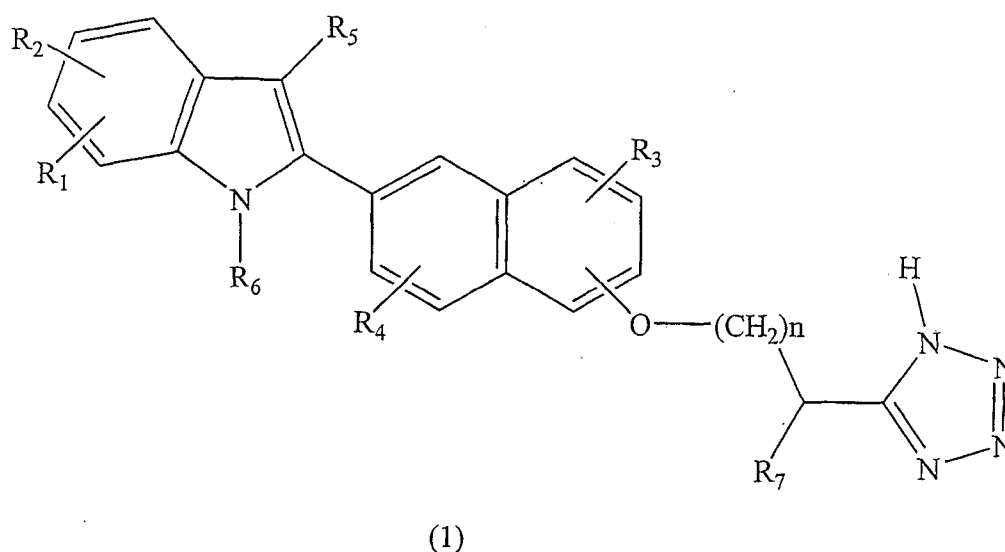


15 en la que

X es un grupo saliente; y

R_7 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilarilo de 7 a 20 átomos de carbono, o arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R_8 ;

y una base inorgánica u orgánica para producir un compuesto de fórmula (1):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 32. El proceso de la reivindicación 31, en el que X es un halógeno o un sulfonato.

33. El proceso de la reivindicación 31 ó 32, en el que el compuesto de fórmula (3) es 5-clorometil-1H-tetrazol (CMT).

10

34. El proceso de la reivindicación 33 que comprende adicionalmente hacer reaccionar el 5-clorometil-1H-tetrazol (CMT) con 3,4-dihidro-3H-pirano (DHP) y p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) para producir 5-clorometil-1H-tetrazol (CMT) protegido con tetrahidropirano (THP) antes de la reacción con el compuesto de

15

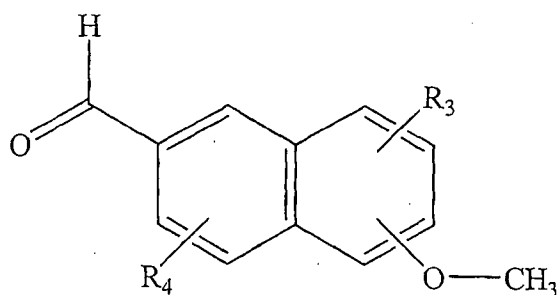
35. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 34, en el que la base inorgánica u orgánica es un carbonato alcalino, un carbonato de metal alcalinotérreo, un hidróxido alcalino, un hidróxido de metal alcalinotérreo, una amina, una fosfina o una resina de intercambio iónico.

20

36. El proceso de la reivindicación 35, en el que el carbonato alcalino es carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o carbonato de sodio.

37. Un proceso que comprende

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (6):



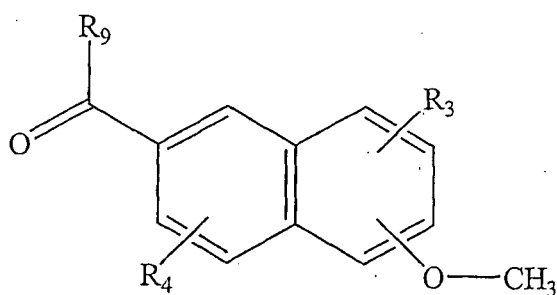
(6)

en la que

- 5 cada uno de R₃ y R₄ es, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, -CH₂cicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, alcanoílo de 2 a 4 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R₈, perfluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono,
- 10 amino, alquilamino de 1 a 3 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 3 átomos de carbono o perfluoroalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono; y

- R₈ es hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, -CH₂cicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, alcanoílo de 2 a 4 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, perfluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
- 15 alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 3 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 3 átomos de carbono o perfluoroalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;

con bromuro de n-hexilmagnesio (HxMgBr) y además con 1-metil-4-piperidona (MPP) para producir un compuesto de fórmula (5):



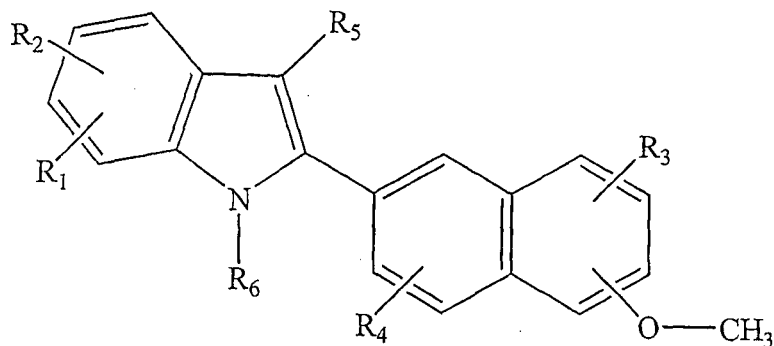
(5)

en la que

R₉ es n-hexilo; o

- hacer reaccionar un compuesto de fórmula (6) consecutivamente con n-hexillitio, sulfato de magnesio y 1-metil-4-piperidona (MPP) para producir un compuesto de fórmula (5), en la que R₉ es n-hexilo;

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (5), en la que R₉ es n-hexilo con clorhidrato de 1-bencil-1-fenilhidrazina (BPH) para producir un compuesto de fórmula (4):



(4)

10

en la que

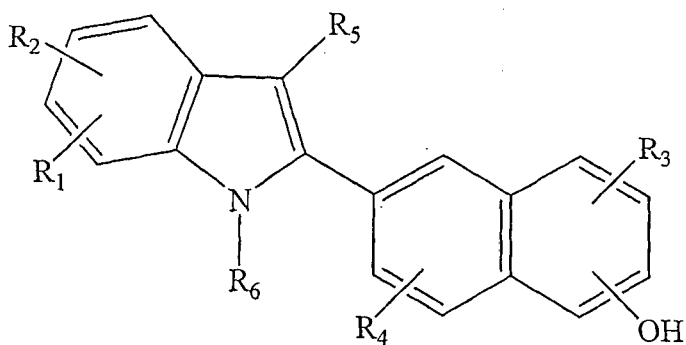
cada uno de R₁ y R₂ es hidrógeno

R₅ es n-pentilo; y

R₆ es bencilo;

15

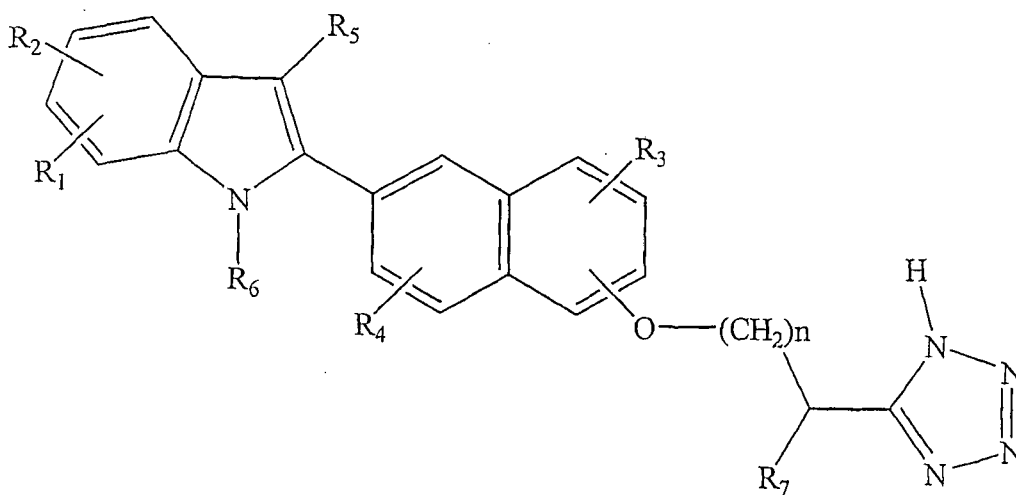
- (c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (4) con tribromuro de boro (BBr₃) para producir un compuesto de fórmula (2):



(2)

en la que R_1 , R_2 , R_5 y R_6 son como se han definido anteriormente; y

(d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2) con 5-clorometil-1H-tetrazol (CMT) y carbonato de cesio para producir un compuesto de fórmula (1):



(1)

5

en la que R_1 , R_2 , R_5 y R_6 son como se han definido anteriormente, n es 0 y R_7 es hidrógeno;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

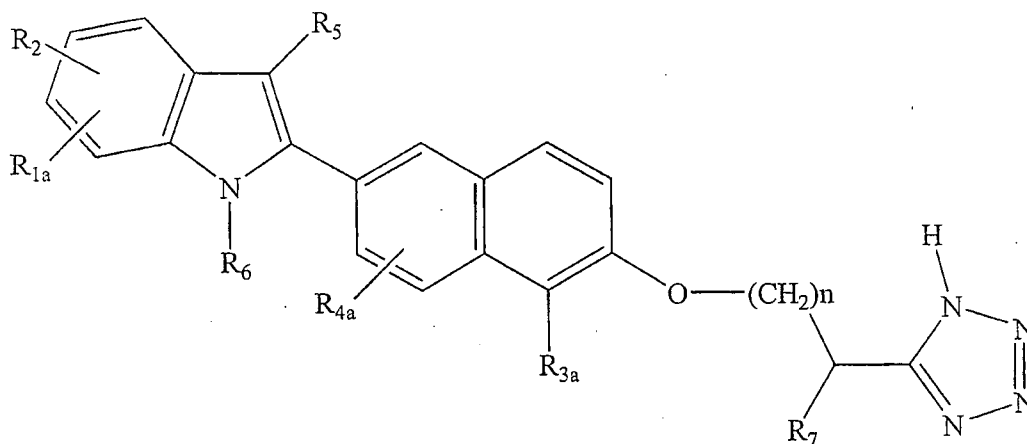
10 38. El proceso de la reivindicación 37 que comprende adicionalmente hacer reaccionar el 5-clorometil-1H-tetrazol (CMT) con 3,4-dihidro-3H-pirano (DHP) y p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) para producir 5-clorometil-1H-tetrazol (CMT) protegido con tetrahidropirano (THP) antes de la reacción con el compuesto de fórmula (2).

15

39. El proceso de la reivindicación 37 ó 38, en el que el compuesto de fórmula (5) se produce mediante el proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (6) con bromuro de hexilmagnesio (HxMgBr) y además con 1-metil-4-piperidona (MPP).

5

40. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 36, en el que el compuesto de fórmula (1) es un compuesto de fórmula (1a):



(1a)

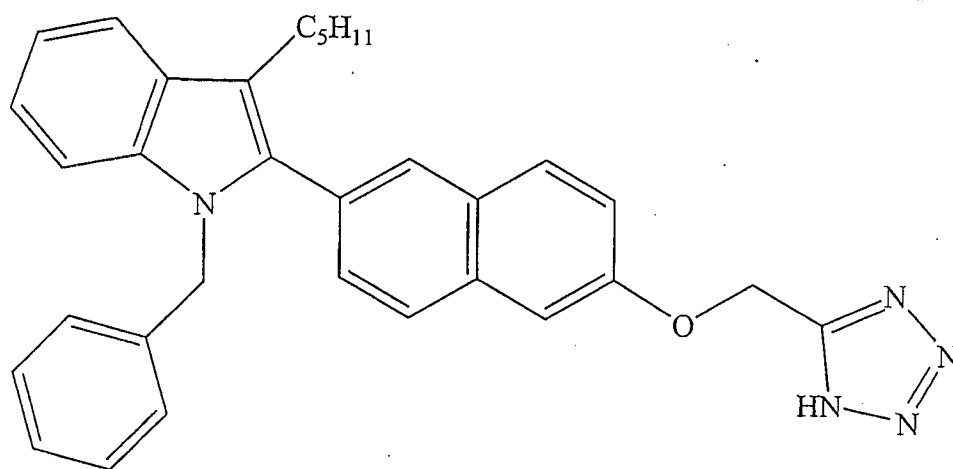
en la que

10 cada uno de R_{1a} , R_{3a} y R_{4a} es, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, alcanoilo de 2 a 4 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R_8 , perfluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 3 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 3 átomos de carbono o perfluoroalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono.

15

41. El proceso de la reivindicación 40, en el que el compuesto de fórmula (1a) es un compuesto de fórmula (1b):

00003



(1b)

RESUMEN

- 5 La presente invención proporciona procesos para la preparación de derivados de naftilindol sustituidos de fórmula (I) que pueden usarse como inhibidores del inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-I). En ciertas realizaciones de la invención, los procesos implican reacciones que incluyen uno o más de una oxidación de Oppenauer, una síntesis de indol de Fischer, una escisión de éter
- 10 metílico o acoplamiento de un metiltetrazol sustituido con un naftol sustituido.

RECEIVED

JUN 09 2006

JL/JEI (sc) ✓ 00105

From the INTERNATIONAL BUREAU

Woodcock Washburn

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 15 May 2006 (15.05.2006)	RECEIVED JUN 09 2006 DOCKET DEPT. WWWKMN To: LUCCI, Joseph Woodcock Washburn LLP One Liberty Place - 46th Floor Philadelphia, PA 19103 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
Applicant's or agent's file reference AM 101812 (2639) W/NC-2639 Nelson	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2006/002996	International filing date (day/month/year) 25/26 January 2006 (26.01.2006) <i>corrected</i>
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 27 January 2005 (27.01.2005)
Applicant WYETH et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. *(If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a **priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau** under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, **the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c)** which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. *(If applicable)* An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a **priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b)** (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
27 January 2005 (27.01.2005)	60/647,618	US	04 April 2006 (04.04.2006)

COPY SENT TO CLIENT

JUN 6-15 2006

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Gijsbertus Beijer Facsimile No. +41 22 338 82 70 Telephone No. +41 22 338 95 61
---	--

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

00106

PCT

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo PCT 18 y Normas 43 y 44)

Referencia del archivo del solicitante o agente AM101812 (2639)	PARA OTRA ACCIÓN véase el Formulario PCT/ISA/220 así como, cuando proceda, el objeto 5 a continuación	
Solicitud Internacional Nº PCT/US2006/002996	Fecha de expedición internacional (día/mes/año) 26 / 01 / 2006	Fecha de Prioridad (más temprana) (día/mes/año) 27 / 01 / 2005
Solicitante WYETH		

Este informe de búsqueda internacional se ha preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo con el Artículo 18. Se transmite una copia a la Oficina Internacional

Este informe de búsqueda internacional consta de un total de 4 hojas.

☒ También se acompaña de una copia de cada documento de la técnica anterior citado en este informe

- Bases del informe**
 - Con respecto al **lenguaje**, la búsqueda internacional se realizó en base a:
 - ☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el que se ha presentado
 - ☐ una traducción de la solicitud internacional al _____, que es el lenguaje de una traducción proporcionada para los propósitos de búsqueda internacional (Normas 12.3(a) y 23.1(b))
 - ☐ Con respecto a cualquier **nucleótido y/o secuencia de aminoácidos** descrita en la Solicitud internacional, véase la Caja Nº I.
- ☐ **Ciertas reivindicaciones no pudieron encontrarse** (Véase la Caja Nº II).
- ☐ **Falta la unidad de la invención** (véase la Caja Nº III).
- Con respecto al título,**
 - ☒ el texto se aprueba tal como se presenta por el solicitante
 - ☐ el texto se ha establecido por esta Autoridad para leerse como sigue:
- Con respecto al resumen,**
 - ☐ el texto se aprueba tal como se presenta por el solicitante
 - ☒ el texto se ha establecido, de acuerdo con la Norma 38.2(b), por esta Autoridad tal como aparece en la Caja Nº IV. El solicitante puede presentar, en el periodo de un mes a partir de la fecha de envío de este informe de búsqueda internacional, comentarios a esta Autoridad
- Con respecto a los dibujos,**
 - la figura de los **dibujos** a publicar con el resumen es la Figura Nº _____
 - ☐ sugerida por el solicitante
 - ☐ seleccionada por esta Autoridad, debido a la ausencia de sugerencias de una figura por parte del solicitante
 - ☐ seleccionada por esta Autoridad, debido a que esta figura caracteriza mejor la invención
 - ☐ no se va a publicar ninguna figura con el resumen

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

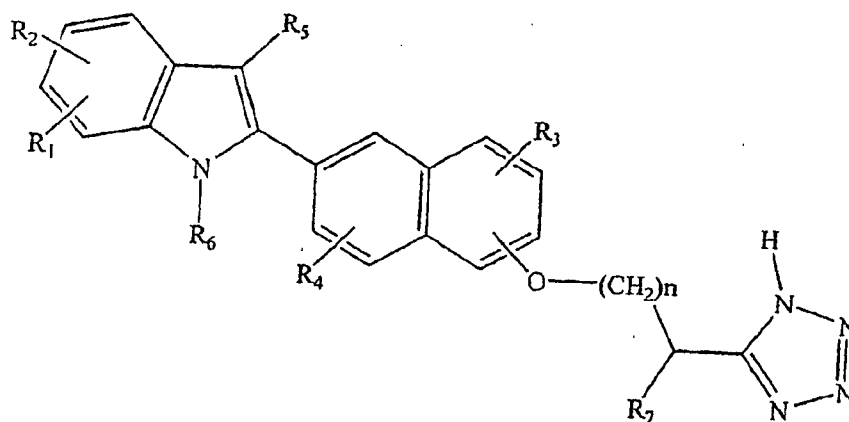
Solicitud Internacional N°

PCT/US2006/002996

Caja N° IV

Texto del resumen (Continuación del objeto 5 de la primera hoja)

La presente invención proporciona procesos para la preparación de derivados de naftilindol sustituidos de fórmula (I) que pueden usarse como inhibidores del activador de plasminógeno-1 (PAI-I). En ciertas realizaciones de la invención, los procesos implican reacciones que incluyen uno o más de una oxidación de Oppenauer, una síntesis de indol de Fischer, una escisión de éter metílico o acoplamiento de un metiltetrazol sustituido con un naftol sustituido.



(I)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N°
PCT/US2006/002996

A. CLASIFICACIÓN DE LA MATERIA OBJETO

INV. C07D403/12

A61K31/41

A61P7/02

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o con la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

C07D

Documentación buscada distinta de la documentación mínima hasta la extensión en la que tales documentos se incluyen en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, cuando sea práctico, términos de búsqueda usados)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Citación de documento, con indicación, cuando sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relativo a la reivindicación N°
A	WO 03/000684 A (WYETH) 3 de enero de 2003 (03-01-2003) página 20; ejemplos 1-11 -----	1-41
A	WO 03/000649 A (WYETH) 3 de enero de 2003 (03-01-2003) página 15; ejemplos 20-27 -----	1-41



Otros documentos se muestran
a continuación en la Caja C



Véase la familia de patentes anexa.

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general del artículo que no se considera de relevancia particular
 "E" documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación Internacional
 "L" documento que puede generar dudas sobre la(s) reivindicación(es) de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (como se especifica)
 "O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otros medios
 "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

"T" último documento publicado después de la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no entra en conflicto con la solicitud pero que se cita para comprender el principio o teoría subyacente a la invención
 "X" documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que implique una etapa inventiva cuando se toma solo el documento
 "Y" documento de relevancia particular; no puede considerarse que la invención reivindicada implique una etapa inventiva cuando el documento se combina con uno o más de tales otros documentos, siendo evidente tal combinación para un especialista en la técnica
 "&" documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de finalización actual de la búsqueda internacional

Fecha de envío del informe de búsqueda internacional

12 de junio de 2006

22/06/2006

Nombre y dirección de envío del ISAV

Oficial autorizado

Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Menegaki, F

00119

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre los miembros de la familia de patentes

Solicitud Internacional N°

PCT/US2006/002996

Documento de patente citado en el informe de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO 03000684	A	03-01-2003	BR	020504	A	18-05-2004
			CA	2448798	A1	03-01-2003
			CN	1549814	A	24-11-2004
			EP	1397356	A1	17-03-2004
			HU	0400233	A2	30-08-2004
			JP	2004534825	T	18-11-2004
			MX	PA03011522	A	19-03-2004
			NZ	530312	A	27-05-2005
			PL	367525	A1	21-02-2005
			TW	224101	B	21-11-2004

WO 03000649	A	03-01-2003	BR	0210468	A	10-08-2004
			CA	2450174	A1	03-01-2003
			CN	1543453	A	03-11-2004
			EP	1397341	A1	17-03-2004
			JP	2004536091	T	02-12-2004
			MX	PA03011409	A	08-06-2004
			TW	591020	B	11-06-2004

PATENT COOPERATION TREATY

JUN 29 2006 RECEIVED

00110

JUN 29 2006

DOCKET DEPT.
WWWKMN

PCT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
WOODCOCK WASHBURN LLP
Attn. Lucci, Joseph
46th Floor
One Liberty Place
Philadelphia, PA 19103
UNITED STATES OF AMERICA

RECEIVED

JUN 29 2006

Woodcock Washburn

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference AM101812 (2639) WYNC-2639	Date of mailing (day/month/year) 22/06/2006
International application No. PCT/US2006/002996	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
Applicant WYETH	International filing date (day/month/year) 26/01/2006

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Federico Bonomelli
--	--

COPY SENT TO CLIENT

JUN 27/24/06

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM101812 (2639)	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/002996	International filing date (day/month/year) 26/01/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 27/01/2005
Applicant WYETH		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:



the international application in the language in which it was filed



a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,



the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,



the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

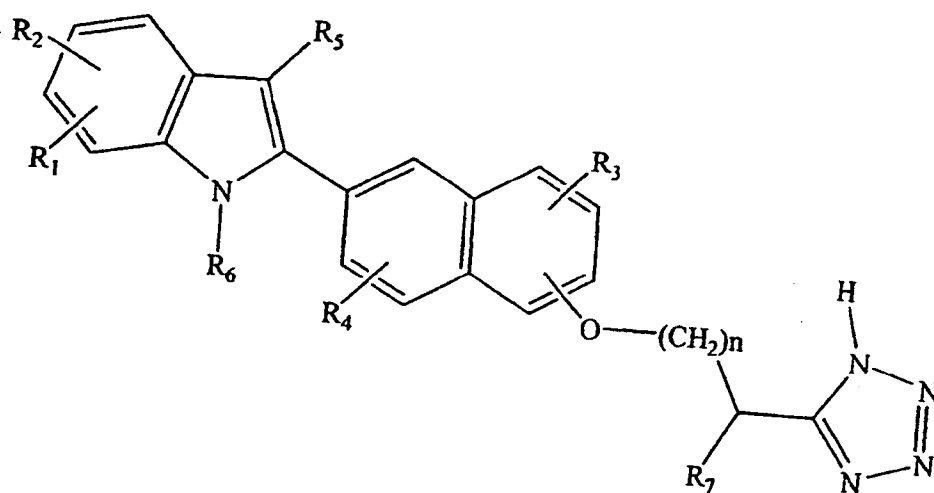
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. **00/13**

PCT/US2006/002996

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention provides processes for the preparation of substituted naphthylindole derivatives of formula (I) that can be used as inhibitors of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). In certain embodiments of the invention, the processes involve reactions that include one or more of an Oppenauer oxidation, a Fischer indole synthesis, a methyl ether cleavage, or coupling a substituted methyltetrazole with a substituted naphthol.



(I)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/002996

00114

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/12 A61K31/41 A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/000684 A (WYETH) 3 January 2003 (2003-01-03) page 20; examples 1-11 -----	1-41
A	WO 03/000649 A (WYETH) 3 January 2003 (2003-01-03) page 15; examples 20-27 -----	1-41

☐

Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 June 2006

Date of mailing of the international search report

22/06/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menegaki, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/002996

00115

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03000684	A	03-01-2003	BR 0210504 A	18-05-2004
			CA 2448798 A1	03-01-2003
			CN 1549814 A	24-11-2004
			EP 1397356 A1	17-03-2004
			HU 0400233 A2	30-08-2004
			JP 2004534825 T	18-11-2004
			MX PA03011522 A	19-03-2004
			NZ 530312 A	27-05-2005
			PL 367525 A1	21-02-2005
			TW 224101 B	21-11-2004
WO 03000649	A	03-01-2003	BR 0210468 A	10-08-2004
			CA 2450174 A1	03-01-2003
			CN 1543453 A	03-11-2004
			EP 1397341 A1	17-03-2004
			JP 2004536091 T	02-12-2004
			MX PA03011409 A	08-06-2004
			TW 591020 B	11-06-2004

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

00116

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing

(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2006/002996

International filing date (day/month/year)
26.01.2006

Priority date (day/month/year)
27.01.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D403/12 A61K31/41 A61P7/02

Applicant
WYETH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Menegaki, F

Telephone No. +49 89 2399-8277



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

00117
International application No.
PCT/US2006/002996

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

00118
International application No.
PCT/US2006/002996

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-41
	No: Claims	

Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-41
	No: Claims	

Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-41
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/002996

(V)

Having regard to the International Search Report the process claimed differs from the disclosure in documents

D1: WO 03/000684 A (WYETH) 3 January 2003 (2003-01-03), in particular Scheme (I) on p.20 therein and Ex.1-11;

D2: WO 03/000649 A (WYETH) 3 January 2003 (2003-01-03), in particular p.15 and Ex.20-27 therein

due to the reaction of reactands (3) and (2) to give the end compound (I) according to present Claim 1, compared with the cyclization reaction of the 6-cyanomethoxynaphthalene intermediates to give 6-tetrazolylmethoxynaphthalene compounds in (D1)/(D2).

The problem to be solved is considered to be the provision of a preparation process for the compounds (I) and intermediates thereof, by reacting compounds of formula (3) with compounds of formula (2). In view of the essentially different cyclization method disclosed in (D1)/(D2), in particular Ex.1(7), 2(5) and 3 - 11 of (D1), which is considered to represent the nearest prior art, an inventive step per se can also be acknowledged.

It is noted that no reference to prior art (D1) appears in the description.

The requirements of Art.33(2)/(3) PCT appear to be fulfilled.



No. 07-062835- -00000-0000

Fecha: 2007-06-21 15:54:56 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 122

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Fdo B

Firma Responsable

Fecha 21-JUN-7

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia